

?s pn=jp 2000502723
S1 1 PN=JP 2000502723
?t s1/5

(T)

1/5/1
DIALOG(R)File 351:Derwent WPI
(c) 2005 Thomson Derwent. All rts. reserv.

011800025 **Image available**
WPI Acc No: 1998-216935/199819
XRAM Acc No: C98-068755

New substituted 6,5-hetero-bicyclic derivatives are CRF and CRH antagonists - used to treat e.g. stress, mood, eating and sleep disorders, allergies, asthma, infertility, cancer and neurodegeneration
Patent Assignee: PFIZER INC (PFIZ); CHEN Y L (CHEN-I)
Inventor: CHEN Y L

Number of Countries: 080 Number of Patents: 024

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
WO 9808847	A1	19980305	WO 97IB922	A	19970725	199819 B
AU 9734561	A	19980319	AU 9734561	A	19970725	199831
ZA 9707687	A	19990428	ZA 977687	A	19970827	199922
NO 9900927	A	19990226	WO 97IB922	A	19970725	199923
			NO 99927	A	19990226	
EP 923582	A1	19990623	EP 97930697	A	19970725	199929
			WO 97IB922	A	19970725	
CN 1227554	A	19990901	CN 97197027	A	19970725	199953
BR 9711970	A	19990824	BR 9711970	A	19970725	200001
			WO 97IB922	A	19970725	
CZ 9900681	A3	19991117	WO 97IB922	A	19970725	200002
			CZ 99681	A	19970725	
JP 2000502723	W	20000307	WO 97IB922	A	19970725	200023
			JP 98511429	A	19970725	
HU 9903965	A2	20000328	WO 97IB922	A	19970725	200025
			HU 993965	A	19970725	
NZ 333302	A	20000825	NZ 333302	A	19970725	200049
			WO 97IB922	A	19970725	
SK 9900233	A3	20000814	WO 97IB922	A	19970725	200051
			SK 99233	A	19970725	
MX 9902014	A1	19990601	MX 992014	A	19990301	200058
KR 2000035934	A	20000626	WO 97IB922	A	19970725	200111
			KR 99701674	A	19990227	
AU 735401	B	20010705	AU 9734561	A	19970725	200143
US 20010007867	A1	20010712	WO 97IB922	A	19970725	200143
			US 99242682	A	19991213	
US 20020151713	A1	20021017	US 9625039	P	19960828	200270
			US 99242682	A	19991213	
			US 2002160206	A	20020530	
NO 313636	B1	20021104	WO 97IB922	A	19970725	200280
			NO 99927	A	19990226	
CA 2263566	C	20030909	CA 2263566	A	19970725	200361
			WO 97IB922	A	19970725	
TW 575573	A	20040211	TW 97112194	A	19970825	200454
US 20050009823	A1	20050113	US 9625039	P	19960828	200506
			US 99242682	A	19991213	
			US 2002160206	A	20020530	
			US 2004762742	A	20040122	
JP 3621706	B2	20050216	WO 97IB922	A	19970725	200513
			JP 98511429	A	19970725	
JP 2005047930	A	20050224	JP 98511429	A	19970725	200515
			JP 2004273978	A	20040921	
US 6900217	B2	20050531	US 9625039	P	19960828	200536
			WO 97IB922	A	19970725	
			US 99242682	A	19991213	
			US 2002160206	A	20020530	

Priority Applications (No Type Date): US 9625039 P 19960828; US 99242682 A 19991213; US 2002160206 A 20020530; US 2004762742 A 20040122
Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
WO 9808847	A1	E	61	C07D-487/04	
Designated States (National): AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY CA CH CN CU CZ DE DK EE ES FI GB GE HU IL IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MD MG MK MN MW MX NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK TJ TM TR TT UA UG US UZ VN YU					
Designated States (Regional): AT BE CH DE DK EA ES FI FR GB GH GR IE IT KE LS LU MC MW NL OA PT SD SE SZ UG ZW					
AU 9734561	A			C07D-487/04	Based on patent WO 9808847
ZA 9707687	A		62	C07D-000/00	
NO 9900927	A			C07D-487/04	
EP 923582	A1	E			Based on patent WO 9808847
Designated States (Regional): AL AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LT LU LV NL PT RO SE SI					
CN 1227554	A			C07D-487/04	
BR 9711970	A			C07D-487/04	Based on patent WO 9808847
CZ 9900681	A3				Based on patent WO 9808847
JP 2000502723	W		73	C07D-471/04	Based on patent WO 9808847
HU 9903965	A2			C07D-487/04	Based on patent WO 9808847
NZ 333302	A			C07D-487/04	Based on patent WO 9808847
SK 9900233	A3			C07D-487/04	
MX 9902014	A1			C07D-487/04	
KR 2000035934	A			C07D-487/04	Based on patent WO 9808847
AU 735401	B			C07D-487/04	Previous Publ. patent AU 9734561 Based on patent WO 9808847
US 20010007867	A1			A61K-031/519	
US 20020151713	A1			C07D-487/02	Provisional application US 9625039
Cont of application US 99242682					
NO 313636	B1			C07D-487/04	Previous Publ. patent NO 9900927
CA 2263566	C E			C07D-487/04	Based on patent WO 9808847
TW 575573	A			C07D-471/04	
US 20050009823	A1			C07D-487/04	Provisional application US 9625039
Cont of application US 99242682					
JP 3621706	B2		38	C07D-471/04	Div ex application US 2002160206 Previous Publ. patent JP 2000502723 Based on patent WO 9808847
JP 2005047930	A		56	C07D-471/04	Div ex application JP 98511429
US 6900217	B2			A61K-031/519	Provisional application US 9625039 Cont of application WO 97IB922 Cont of application US 99242682

Abstract (Basic): WO 9808847 A

Substituted 6,5-hetero-bi:cyclic derivatives of formula (I) and their salts are new. A = N or CR7; B = NR1R2, CR1R2R10, C(=CR2R11)R1, NHCR1R2R10, OCR1R2R10, SCR1R2R10, CR2R10NHR1, CR2R10OR1, CR2R10SR1 or COR2; J, K = C or N (both J and K are not N); D, E = N, CR4, CO, CS, S, O, CR4R6 or NR8; G = N or C; DEGKJ = ring (optionally with 1-3 heteroatoms and optionally 1-2 CO or CS); R1 = 1-6C alkyl (optionally substituted); R2 = e.g. 1-12C alkyl (optionally substituted); or NR1R2, CR1R2R10 = e.g. 3-8 membered ring; R3 = e.g. H, 1-4C alkyl, O(1-4C alkyl), Cl, F, Br or I; R4 = e.g. H, 1-6C alkyl, F, Cl, Br, I, OH, CN, NH2, (1-2C alkylene)OH, CF3, CH2SCH3 or NO2; R6 = H, Me or Et; R8 = H or 1-4C alkyl; R5 = phenyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidyl or pyridazinyl (substituted by e.g. 1-3 F, Cl, 1-6C alkyl, O(1-6C alkyl) and by 1 Br, I, formyl, OH, (1-4C alkylene)OH, (1-4C alkylene)O(1-2C alkyl) or CN; R7 = e.g. H, 1-4C alkyl, halo, OH or O(1-4C alkyl); R10 = H, OH, methoxy or F; and R11 = H or 1-4C alkyl; with provisos.

USE - (I) are used to treat, prevent and inhibit a disorder which is effected or facilitated by antagonising corticotrophin releasing factor (CRF) or an inflammatory disorder (e.g. rheumatoid arthritis and osteoarthritis), pain, asthma, psoriasis and allergies (e.g. anxiety disorder, panic, phobias, obsessive-compulsive or post-traumatic stress disorder, sleep disorders induced by stress, pain perception (e.g. fibromyalgia), mood disorders (e.g. depression, including major, single episode, recurrent and child abuse induced depression, mood disorders associated with premenstrual syndrome and postpartum depression), dysthemia, bipolar disorders, cyclothymia, chronic fatigue syndrome,

stress-induced headache, cancer, irritable bowel syndrome, Crohns disease, spastic colon, post operative ileus, ulcer, diarrhoea, stress induced fever, human immunodeficiency virus (HIV) infections, neurodegenerative diseases (e.g. Alzheimer's, Parkinson's or Huntington's disease), gastrointestinal diseases, eating disorders (e.g. anorexia or bulimia nervosa), haemorrhagic stress, chemical dependencies and addictions (e.g. dependencies on alcohol, cocaine, heroin and benzodiazepines), drug and alcohol withdrawal symptoms, stress-induced psychotic episodes, euthyroid sick syndrome, syndrome of inappropriate antidiarrhetic hormone (ADH), obesity, infertility, head traumas, spinal cord trauma, ischaemic neuronal damage (e.g. cerebral ischaemia, e.g. cerebral hippocampal ischaemia), excitotoxic neuronal damage, epilepsy, stroke, immune dysfunctions (e.g. stress induced immune dysfunctions, e.g. porcine stress syndrome, bovine shipping fever, equine paroxysmal fibrillation and dysfunctions induced by confinement in chickens, shearing stress in sheep or human-animal interaction related stress in dogs), muscular spasms, urinary incontinence, senile dementia (Alzheimer's type), multiinfarct dementia, amyotrophic lateral sclerosis, hypertension, tachycardia, congestive heart failure, osteoporosis, premature birth and hypoglycaemia). (I) can also be used to treat or prevent a condition effected or facilitated by inhibiting corticotrophin releasing hormone (CRH) (all claimed).

Dwg.0/0

Title Terms: NEW; SUBSTITUTE; HETERO; BI; CYCLIC; DERIVATIVE; ANTAGONIST; TREAT; STRESS; MOOD; EAT; SLEEP; DISORDER; ALLERGIC; ASTHMA; INFERTILITY; CANCER

Index Terms/Additional Words: CORTICOTROPIN; RELEASING; FACTOR,; CORTICOTROPIN; RELEASING; HORMONE

Derwent Class: B02

International Patent Class (Main): A61K-031/519; C07D-000/00; C07D-471/04; C07D-487/02; C07D-487/04

International Patent Class (Additional): A61K-031/435; A61K-031/437; A61K-031/495; A61K-031/505; A61K-031/52; A61K-031/53; A61P-001/00; A61P-001/04; A61P-001/12; A61P-001/14; A61P-003/00; A61P-003/04; A61P-003/08; A61P-005/24; A61P-005/42; A61P-007/12; A61P-009/04; A61P-009/06; A61P-009/10; A61P-009/12; A61P-011/06; A61P-013/02; A61P-015/06; A61P-015/08; A61P-017/02; A61P-017/06; A61P-019/02; A61P-019/10; A61P-021/02; A61P-025/00; A61P-025/04; A61P-025/08; A61P-025/14; A61P-025/16; A61P-025/20; A61P-025/22; A61P-025/24; A61P-025/28; A61P-025/30; A61P-025/32; A61P-025/34; A61P-025/36; A61P-029/00; A61P-031/18; A61P-035/00; A61P-037/04; A61P-037/08; A61P-043/00; C07C-000/00; C07D-239/94; C07D-473/02; C07D-491/048; C07D-495/04; C07D-498/04; C07D-513/04; C07D-519/00; C07D-231-00; C07D-239-00; C07D-487/04; C07D-221-00; C07D-249-00; C07D-471/04; C07D-209-00

File Segment: CPI

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2000-502723

(P2000-502723A)

(43) 公表日 平成12年3月7日 (2000.3.7)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード (参考)
C 0 7 D 471/04	1 0 1	C 0 7 D 471/04	1 0 1
A 6 1 P 1/00		A 6 1 K 31/00	6 0 1
1/04			6 0 1 C
1/12			6 0 1 G
1/14			6 0 1 J
		審査請求 有	予備審査請求 有 (全 73 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平10-511429
 (86) (22) 出願日 平成9年7月25日 (1997.7.25)
 (85) 翻訳文提出日 平成11年2月26日 (1999.2.26)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB97/00922
 (87) 国際公開番号 WO98/08847
 (87) 国際公開日 平成10年3月5日 (1998.3.5)
 (31) 優先権主張番号 60/025,039
 (32) 優先日 平成8年8月28日 (1996.8.28)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

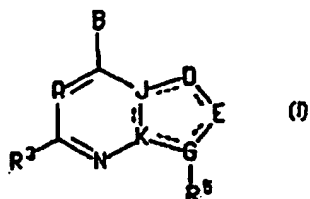
(71) 出願人 ファイザー・インク
 アメリカ合衆国ニューヨーク州10017, ニューヨーク, イースト・フォーティセカンド・ストリート 235
 (72) 発明者 チェン, ユービン・リャン
 アメリカ合衆国コネチカット州06385, ウォーターフォード, ウォータービュー・ドライブ 8
 (74) 代理人 弁理士 社本 一夫 (外4名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 置換された 6, 5-ヘテロー二環式誘導体

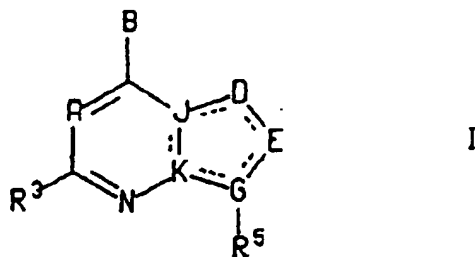
(57) 【要約】

本発明は、式 (I) の化合物 [式中、点線は任意の二重結合を表し；Aは窒素またはCR¹であり；Bは-NR¹R²、-CR¹R²R¹⁰、-C(=CR²R¹¹)R¹、-NHCR¹R²R¹⁰、-OCR¹R²R¹⁰、-SCR¹R²R¹⁰、-CR²R¹⁰NHR¹、-CR²R¹⁰OR¹、-CR²R¹⁰SR¹または-COR²であり；JおよびKはそれぞれ独立して窒素または炭素であり、JおよびKが両方とも窒素であることはなく；DおよびEはそれぞれ独立して、窒素、CR⁴、C=O、C=S、硫黄、酸素、CR⁴R⁶およびNR⁶から選択され；Gは窒素または炭素である]；およびCRFに拮抗することにより処置しうる障害の予防または阻止のためのそれらの使用に関する。



【特許請求の範囲】

1. 次式の化合物：



またはその薬物学的に許容しうる塩

[式中、

点線は任意の二重結合を表し；

Aは窒素または CR^7 であり；

Bは $-NR^1R^2$ 、 $-CR^1R^2R^{10}$ 、 $-C(=CR^2R^{11})R^1$ 、 $-NHCR^1R^2R^{10}$ 、 $-OCR^1R^2R^{10}$ 、 $-SCR^1R^2R^{10}$ 、 $-CR^2R^{10}NHR^1$ 、 $-CR^2R^{10}OR^1$ 、 $-CR^2R^{10}SR^1$ または $-COR^2$ であり；

JおよびKはそれぞれ独立して窒素または炭素であり、JおよびKが両方とも窒素であることはなく；

DおよびEはそれぞれ独立して、窒素、 CR^4 、 $C=O$ 、 $C=S$ 、硫黄、酸素、 CR^4R^6 および NR^8 から選択され；

Gは窒素または炭素であり；

式IにおいてD、E、G、KおよびJを含む環は飽和または不飽和の5員環であつてよく、所望により1または2個の二重結合を含んでいてもよく、所望により環中に1～3個の異種原子を含んでいてもよく、かつ所望により1または2個の $C=O$ または $C=S$ 基を含んでいてもよく；

R^1 は、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、 $-O-(C_1-C_4$ アルキル)、 CF_3 、 $-C(=O)O-(C_1-C_4$ アルキル)、 $-OC(=O)(C_1-C_4$ アルキル)、 $-OC(=O)N(C_1-C_4$ アルキル)(C_1-C_2 アルキル)、 $-NHCO(C_1-C_4$ アルキル)、 $-COOH$ 、 $-COO(C_1-C_4$

アルキル)、 $-CONH(C_1-C_4$ アルキル)、 $-CON(C_1-C_4$ アルキル)

(C_1-C_2 アルキル)、 $-S$ (C_1-C_4 アルキル)、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO$ (C_1-C_4 アルキル)、 $-SO_2$ (C_1-C_4 アルキル)、 $-SO_2NH$ (C_1-C_4 アルキル) および $-SO_2N$ (C_1-C_4 アルキル) (C_1-C_2 アルキル) から独立して選択される1または2個の置換基で所望により置換された C_1-C_6 アルキルであり、前記 R^1 基中の C_1-C_4 アルキル基はそれぞれ所望により1または2個の二重結合または三重結合を含んでいてもよく;

R^2 は下記のものであり: 所望により1~3個の二重結合または三重結合を含んでいてもよい C_1-C_{12} アルキル; アリールまたは(C_1-C_4 アルキレン)アリール、これらアリール、および(C_1-C_4 アルキレン)アリールのアリール部分はフェニル、ナフチル、チエニル、ベンゾチエニル、ビリジル、キノリル、ピラジニル、ピリミジニル、イミダゾリル、フラニル、ベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ピロリル、インドリル、ピロピリジル、オキサゾリルおよびベンゾオキサゾリルから選択される; C_3-C_8 シクロアルキルまたは(C_1-C_6 アルキレン) (C_3-C_8 シクロアルキル)、これらシクロアルキル、および(C_1-C_6 アルキレン) (C_3-C_8 シクロアルキル)の5~8員シクロアルキル部分の炭素原子1または2個は、所望によりかつ独立して酸素原子もしくは硫黄原子で、または NZ^2 (ここで Z^2 は水素、 C_1-C_4 アルキル、ベンジルおよび C_1-C_4 アルカノイルから選択される)で交換されていてもよい; 前記 R^2 基はそれぞれ、クロロ、フルオロ、ヒドロキシおよび C_1-C_4 アルキルから独立して選択される1~3個の置換基で、またはプロモ、ヨード、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-OC(=O)$ (C_1-C_6 アルキル)、 $-OC(=O)N$ (C_1-C_4 アルキル) (C_1-C_2 アルキル)、 $-S$ (C_1-C_6 アルキル)、アミノ、 $-NH$ (C_1-C_2 アルキル)、 $-N$ (C_1-C_2 アルキル) (C_1-C_4 アルキル)、 $-N$ (C_1-C_4 アルキル) $-CO-$ (C_1-C_4 アルキル)、 $-NHCO$ (C_1-C_4 アルキル)、 $-COOH$ 、 $-COO$ (C_1-C_4 アルキル)、 $-CONH$ (C_1-C_4 アルキル)、 $-CON$ (C_1-C_4 アルキル) (C_1-C_2 アルキル)、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO$ (C_1-C_4 アルキル)、 $-SO_2$ (C_1-C_4 アルキル)、 $-SO_2NH$ (C_1-C_4 アルキル) および $-SO_2N$ (C_1-C_4 アルキル)

(C_1-C_2 アルキル) から選択される1個の置換基で、所望により置換されていてもよく;

$-NR^1R^2$ または $CR^1R^2R^{10}$ は、1~3個の二重結合を所望により含むうる飽和3~8員炭素環を形成していてもよく、これら5~8員環の環炭素原子1または2個は所望によりかつ独立して、酸素原子もしくは硫黄原子で、または NZ^3 (ここで Z^3 は水素、 C_1-C_4 アルキル、ベンジルまたは C_1-C_4 アルカノイルから選択される) で交換されていてもよく;

R^3 は、水素、 C_1-C_4 アルキル、 $-O$ (C_1-C_4 アルキル)、クロロ、フルオロ、ブロモ、ヨード、(C_1-C_2 アルキレン) $-O-$ (C_1-C_2 アルキル)、(C_1-C_2 アルキレン) $-OH$ 、または $-S$ (C_1-C_4 アルキル) であり;

R^4 はそれぞれ独立して、水素、(C_1-C_6) アルキル、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、(C_1-C_2 アルキレン) $-OH$ 、 CF_3 、 CH_2SCH_3 、ニトロ、 $-O$ (C_1-C_4 アルキル)、 $-N$ (C_1-C_4 アルキル) (C_1-C_2 アルキル)、 $-S$ (C_1-C_4 アルキル)、 $-CO$ (C_1-C_4 アルキル)、 $-C(=O)H$ または $-C(=O)O$ (C_1-C_4 アルキル) であり;

R^6 は水素、メチルまたはエチルであり;

R^8 は水素または C_1-C_4 アルキルであり;

R^5 はフェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジル、ピリダジニルであり、前記 R^5 基はそれぞれ1~4個の置換基 R^{13} で置換されており、それら置換基のうち1~3個は独立してフルオロ、クロロ、 C_1-C_6 アルキルおよび $-O$ (C_1-C_6) アルキルから選択することができ、それら置換基のうち1個はプロモ、ヨード、ホルミル、 OH 、(C_1-C_4 アルキレン) $-OH$ 、(C_1-C_4 アルキレン) $-O-$ (C_1-C_2 アルキル)、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (C_1-C_4 アルキル)、 $-N$ (C_1-C_2 アルキル) (C_1-C_6 アルキル)、 $-OCO$ (C_1-C_4 アルキル)、(C_1-C_4 アルキレン) $-O-$ (C_1-C_4 アルキル)、 $-S$ (C_1-C_6 アルキル)、(C_1-C_4 アルキレン) $-S-$ (C_1-C_4 アルキル)、 $-C(=O)O$ (C_1-C_4 アルキル)、 $-C(=O)$ (C_1-C_4 アルキル)、 $-COOH$ 、 $-SO_2NH$ (C_1-C_4 アルキル)、 $-SO_2N$ (C_1-C_2

アルキル) (C_1-C_4 アルキル)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NH SO_2$ (C_1-C

$_4$ アルキル)、 $-S$ (C_1-C_6 アルキル) および $-SO_2$ (C_1-C_6 アルキル) から選択することができ、前記 R^5 基中の C_1-C_4 アルキル部分および C_1-C_6 アルキル部分はそれぞれ所望により1または2個の二重結合を含んでいてもよく;

R^7 は、水素、(C_1-C_6)アルキル、ハロ (たとえばクロロ、フルオロ、ヨードまたはブロモ)、ヒドロキシ、 $-O$ (C_1-C_4 アルキル)、 $-C(=O)$ (C_1-C_4 アルキル)、 $-C(=O)O$ (C_1-C_4 アルキル)、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OH$ または $-CH_2O$ (C_1-C_2 アルキル) であり;

R^{10} は水素、ヒドロキシ、メトキシまたはフルオロであり;

R^{11} は水素または C_1-C_4 アルキルであり;

ただし: a) JおよびKが両方とも炭素であり、Dが CR^4 であり、かつEが窒素である場合、Gは窒素ではあり得ず; (b) JおよびKが両方とも炭素であり、かつDおよびGが窒素である場合、Eは CR^4 または $C=O$ または $C=S$ ではあり得ず; (c) JおよびKが両方とも炭素であり、かつDおよびEが炭素である場合、Gは窒素ではあり得ず; (d) Gが炭素である場合、それはEに二重結合していなければならず; (e) J、KD、EおよびGを含む環中に、互いに隣接した2個の二重結合はあり得ない]。

2. Bが $-NR^1R^2$ 、 $-NHCHR^1R^2$ 、 $-OCHR^1R^2$ であり; R^1 が C_1-C_6 アルキルであり、これらは所望により1個のフルオロまたは C_1-C_4 アルコキシ基で置換されていてもよく、かつこれらは所望により1個の二重結合または三重結合を含んでいてもよく; R^2 が C_1-C_4 アルキルまたは(C_1-C_2 アルキル) $-CO-$ (C_1-C_2 アルキル) であり、これらは所望により1個の二重結合または三重結合を含んでいてもよい、請求項1記載の化合物。

3. Bが $-CHR^1R^2$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-NHCHR^1R^2$ 、 $-OCHR^1R^2$ 、 $-SCHR^1R^2$ であり; R^1 が C_1-C_6 アルキルであり、これらは所望により1個のヒドロキシ、フルオロ、 CF_3 、シクロプロピルまたは C_1-C_4 アルコキシ基で置換されていてもよく、かつこれらは所望により1個の二重結合または三重結合を含んでいてもよく; R^2 がベンジルまたは C_1-C_6 アルキルであり、これら

は所望により1個の二重結合または三重結合を含んでいてもよく、かつ C_1-C_6 アルキル、およびベンジルのフェニル部分は所望により1個のフルオロ、ヒ

ドロキシ、 CF_3 、シクロプロピル、 C_1-C_2 アルキル、 C_1-C_2 アルコキシまたはクロロ基で置換されていてもよい、請求項1記載の化合物。

4. R^3 がメチルである、請求項1記載の化合物。

5. R^4 、 R^6 、 R^8 、 R^9 および R^{12} が水素またはメチルである、請求項1記載の化合物。

6. R^5 がジ置換またはトリ置換されたフェニルであり、これら2または3個の置換基は独立して C_1-C_4 アルキル、 $O-(C_1-C_4$ アルキル)、 $(C_1-C_4$ アルキレン) $-O-(C_1-C_4$ アルキル)、 CF_3 、 OCF_3 、 CHO 、 $(C_1-C_4$ アルキレン) $-OH$ 、シアノ、クロロ、フルオロ、ブロモおよびヨードから選択され、前記 (C_1-C_4) アルキル基はそれぞれ所望により1個の二重結合または三重結合を含んでいてもよい、請求項1記載の化合物。

7. R^3 がメチル、エチル、クロロまたはメトキシであり；かつ R^4 、 R^6 、 R^8 、 R^9 および R^{12} がそれぞれ独立して水素、メチルまたはエチルである、請求項1記載の化合物。

8. R^5 がジ置換またはトリ置換されたピリジルまたはピリミジルであり、これら2または3個の置換基は独立して C_1-C_4 アルキル、 $O-(C_1-C_4$ アルキル)、 $(C_1-C_4$ アルキレン) $-O-(C_1-C_4$ アルキル)、 CF_3 、 OCF_3 、 CHO 、 $(C_1-C_4$ アルキレン) $-OH$ 、シアノ、クロロ、フルオロ、ブロモおよびヨードから選択され、前記 (C_1-C_4) アルキル基はそれぞれ所望により1個の二重結合または三重結合を含んでいてもよい、請求項1記載の化合物。

9. AがN、CHまたは CCH_3 である、請求項1記載の化合物。

10. AがCHであり、JおよびKが炭素であり、D、EおよびGが窒素である、請求項1記載の化合物。

11. JおよびDが窒素であり、KおよびGが炭素であり、EがCH、 CCH_3 、または CC_2H_5 である、請求項1記載の化合物。

12. JおよびKが炭素であり、 $D=E=G$ が $O-C(CH_3)=C$ 、 $O-CH$

$=C$ 、 $S-C(CH_3)=C$ 、 $S-CH=C$ 、 $N(CH_3)-C(CH_3)=C$ 、
 $NHC(CH_3)=C$ 、 $NHC(CH_3CH_2)=C$ 、 $N(CH_3)-CH=C$ 、 O
 $-N=C$ 、 $S-N=C$ 、 $N(CH_3)-N=C$ 、 $O-CH_2N$ または $S-CH_2N$

である、請求項1記載の化合物。

13. Bが $-CHR^1R^2$ 、 $-NCHR^1R^2$ または $-OCHR^1R^2$ であり、Bの CHR^1R^2 基がシクロペンタン環、テトラヒドロフラン環またはテトラヒドロチエニル環である、請求項1記載の化合物。

14. BCの NR^1R^2 基が5員の飽和または不飽和複素環である、請求項1記載の化合物。

15. NR^1R^2 がピロロ環、ピロリジノ環、チアゾリジノ環またはモルホリノ環である、請求項14記載の化合物。

16. 哺乳動物において、(a) CRFに拮抗することにより処置を実施または促進できる障害、これにはCRFにより誘発または促進される障害が含まれるが、これらに限定されない、あるいは(b)炎症性障害、たとえば慢性関節リウマチおよび変形性関節症、痛み、ぜん息、乾癬およびアレルギー；全般性不安障害；恐慌性障害；恐怖症；強迫性障害；心的外傷後ストレス障害；ストレス誘発性睡眠障害；痛覚、たとえば線維筋肉痛；うつ病などの気分障害、これには主抑うつ障害、偶発性うつ病、再発性うつ病、小児期虐待誘発性うつ病、月経前症候群に付随する気分障害、および分娩後うつ病が含まれる；気分変調；双極性障害；循環基質；慢性疲労症候群；ストレス誘発性頭痛；癌；刺激性腸症候群、クローン病；痙攣性結腸；術後腸閉塞症；潰瘍；下痢；ストレス誘発性熱病；ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症；神経変性性疾患、たとえばアルツハイマー病、パーキンソン病およびハンチントン病；胃腸疾患；摂食障害、たとえば食欲不振および神経性過食症；出血性ストレス；化学物質依存症および嗜癖(たとえばアルコール、ニコチン、コカイン、ヘロイン、ベンゾジアゼピン類その他の薬物に対する依存症)；薬物およびアルコール禁断症状；ストレス誘発性精神病性エピソード。

ソード；トリヨードサイロニン低下症候群；下痢抑制ホルモン（ADH）不適性症候群；肥満症；不妊症；頭部外傷；脊髄外傷；虚血性ニューロン損傷（たとえば脳海馬虚血などの脳虚血）；刺激毒性ニューロン損傷；てんかん；発作；ストレス誘発性免疫機能障害を含めた免疫機能障害（たとえばブタストレス症候群、ウシ船積熱、ウマ発作性細動、およびニワトリの監禁により誘発される機能障害、ヒツジ剃毛ストレス、またはイヌのヒト-動物相互作用関連ストレス）；筋肉痙

縮；尿失禁；アルツハイマー型老年痴呆；多発脳梗塞性痴呆；筋委縮性側索硬化症；高血圧症；頻脈；うつ血性心不全；骨粗しょう症；早産；ならびに低血糖症から選択される障害を、治療、予防または阻止するための薬剤組成物であって、その障害の処置に有効な量の請求項1記載の化合物および薬理的に許容しうるキャリアーを含む組成物。

17. 哺乳動物において、(a) CRFに拮抗することにより処置を実施または促進できる障害、これにはCRFにより誘発または促進される障害が含まれるが、これらに限定されない、あるいは(b) 炎症性障害、たとえば慢性関節リウマチおよび変形性関節症、痛み、ぜん息、乾癬およびアレルギー；全般性不安障害；恐慌性障害；恐怖症；強迫性障害；心的外傷後ストレス障害；ストレス誘発性睡眠障害；痛覚、たとえば線維筋肉痛；うつ病などの気分障害、これには主抑うつ障害、偶発性うつ病、再発性うつ病、小児期虐待誘発性うつ病、月経前症候群に付随する気分障害、および分娩後うつ病が含まれる；気分変調；双極性障害；循環基質；慢性疲労症候群；ストレス誘発性頭痛；癌；刺激性腸症候群、クローン病；痙性結腸；術後腸閉塞症；潰瘍；下痢；ストレス誘発性熱病；ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症；神経変性性疾患、たとえばアルツハイマー病、パーキンソン病およびハンチントン病；胃腸疾患；摂食障害、たとえば食欲不振および神経性過食症；出血性ストレス；化学物質依存症および嗜癖（たとえばアルコール、ニコチン、コカイン、ヘロイン、ベンゾジアゼピン類その他の薬物に対する依存症）；薬物およびアルコール禁断症状；ストレス誘発性精神病性エピソード；トリヨードサイロニン低下症候群；下痢抑制ホルモン（ADH）不適性

症候群；肥満症；不妊症；頭部外傷；脊髄外傷；虚血性ニューロン損傷（たとえば脳海馬虚血などの脳虚血）；刺激毒性ニューロン損傷；てんかん；発作；ストレス誘発性免疫機能障害を含めた免疫機能障害（たとえばブタストレス症候群、ウシ船積熱、ウマ発作性細動、およびニワトリの監禁により誘発される機能障害、ヒツジ剃毛ストレス、またはイヌのヒト-動物相互作用関連ストレス）；筋肉痙攣；尿失禁；アルツハイマー型老年痴呆；多発脳梗塞性痴呆；筋萎縮性側索硬化症；高血圧症；頻脈；うつ血性心不全；骨粗しょう症；早産；ならびに低血糖症から選択される障害を、治療、予防または阻止する方法であって、その処置を必

要とする対象に、その障害の処置に有効な量の請求項1記載の化合物を投与することを含む方法。

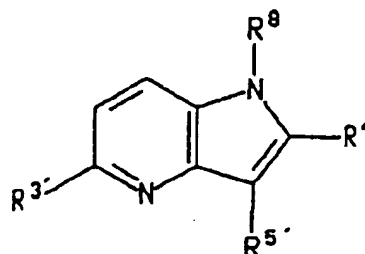
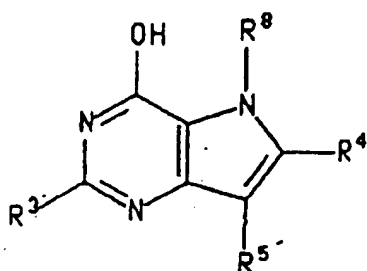
18. 哺乳動物において、CRH結合タンパク質の阻害によりその治療または予防を実施または促進できる障害または状態を治療または予防する方法であって、その哺乳動物にCRH結合タンパク質を阻害する量の請求項1記載の化合物を投与することを含む方法。

19. 哺乳動物においてCRH結合タンパク質の阻害によりその治療または予防を実施または促進できる障害または状態を治療または予防するための組成物であって、CRH結合タンパク質を阻害する量の式Iの化合物および薬剂的に許容しうるキャリアーを含む組成物。

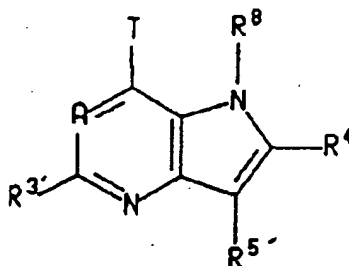
20. AがNまたはCHであり、R³がメチルであり、かつR⁴、R⁶、R⁸、R⁹およびR¹²がそれぞれ独立して水素またはメチルである、請求項11または12記載の化合物。

21. R⁵がジ置換またはトリ置換されたフェニルであり、これら2または3個の置換基は独立してC₁-C₄アルキル、O-(C₁-C₄アルキル)、(C₁-C₄アルキレン)-O-(C₁-C₄アルキル)、CF₃、OCF₃、CHO、(C₁-C₄アルキレン)-OH、シアノ、クロロ、フルオロ、ブロモおよびヨードから選択され、前記(C₁-C₄)アルキル基はそれぞれ所望により1個の二重結合または三重結合を含んでいてもよい、請求項20記載の化合物。

22. 次式の化合物：



または



[式中、 $R^{3'}$ は C_1-C_4 アルキルであり、 $R^{7'}$ は水素、メチル、クロロ、プロモ、 $-COOH$ または $-COO$ (C_1-C_4 アルキル) であり、 T はクロロ、プロモ、ヨードまたはトリフラートであり、 R^8 は水素または C_1-C_4 アルキルであり、 R^4 は水素、(C_1-C_6) アルキル、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、(C_1-C_2 アルキレン) $-OH$ 、 CF_3 、 CH_2S CH_3 、ニトロ、 $-O$ (C_1-C_4 アルキル)、 $-N$ (C_1-C_4 アルキル) (C_1-C_2 アルキル)、 $-S$ (C_1-C_4 アルキル)、 $-CO$ (C_1-C_4 アルキル)、 $-C(=O)H$ または $-C(=O)O$ (C_1-C_4 アルキル) である]。

23. 請求項1記載の下記の化合物：

7-(1-エチル-プロポキシ)-5-メチル-3-(2,4,6-トリメチル-フェニル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン；

[2,5-ジメチル-3-(2,4,6-トリメチル-フェニル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル]-(1-エチル-プロピル)-アミン；

(1-エチル-プロピル)-[5-メチル-3-(2,4,6-トリメチル-フェニル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル]-アミン；

7-(1-エチル-プロポキシ)-2,5-ジメチル-3-(2,4,6-トリメチル-フェニル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン;

[2,5-ジメチル-3-(2,4,6-トリメチル-フェニル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル]-エチル-プロピル-アミン;

[6-ブロモ-5-ブロモメチル-3-(2,4,6-トリメチル-フェニル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-7-イル]-(1-エチル-プロピル)-アミン;

(1-エチル-プロピル)-[5-メチル-3-(2,4,6-トリメチル-フェニル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-7-イル]-アミン;

[6-ブロモ-5-メチル-3-(2,4,6-トリメチル-フェニル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-7-イル]-(1-エチル-プロピル)-メチル-アミン;

7-(1-エチル-プロポキシ)-5-メチル-3-(2,4,6-トリメチル-フェニル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン;

4-(1-エチル-プロポキシ)-2,5-ジメチル-7-(2,4,6-トリメチル-フェニル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン;

(±)-2,5-ジメチル-4-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-7-(2,4,6-トリメチル-フェニル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン;

2,5-ジメチル-4-(S)-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-7-(2,4,6-トリメチル-フェニル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン;

2,5-ジメチル-4-(1-プロピル-ブトキシ)-7-(2,4,6-トリメチル-フェニル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン;または

4-sec-ブチルスルファニル-2,5-ジメチル-7-(2,4,6-トリメチル-フェニル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン;

またはこれらの化合物の薬剤学的に許容しうる塩。

【発明の詳細な説明】

置換された6, 5-ヘテロー二環式誘導体

発明の背景

本発明は、薬剤として有効な特定の置換された6, 5-ヘテロー二環式誘導体、それらを含有する薬剤組成物、およびそれらのコルチコトロピン放出因子アンタゴニスト活性を必要とする対象にそれらを投与する方法に関する。

本発明において特許請求する置換複素環誘導体は、コルチコトロピン放出因子(ホルモン) CRF (CRH) アンタゴニストとしての活性を示す。

CRFアンタゴニストは、それぞれペプチドおよびピラゾリノン類につき述べた米国特許第4, 605, 642および5, 063, 245号に記載されている。それらは下記にも述べられている：国際特許出願第IB95/00439号、これはアメリカ合衆国を指定国とし、1995年6月6日に出願され、1995年12月14日に公開された；国際特許出願第IB95/00373号、これはアメリカ合衆国を指定国とし、1995年5月18日に出願され、1995年12月21日に公開された；米国特許出願第08/448, 539号、これは1993年11月12日に国際特許出願され、1995年6月14日に米国内移行された；国際特許出願公開第WO 95/10506号、これは1993年10月12日に出願され、1995年4月20日に公開された；および米国特許出願第08/481, 413号、これは1993年11月26日に国際特許出願され、1995年7月24日に米国内移行された；米国特許出願第08/254, 820号、これは1995年4月19日に出願された；米国予備特許出願第60/008, 396号、これは1995年12月8日に出願された；ならびに米国予備特許出願第60/006, 333号、これは1995年12月8日に出願された。

上記すべての特許出願全体を本明細書に援用する。

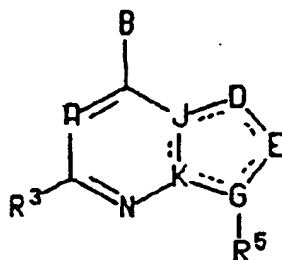
CRFアンタゴニストの重要性は、文献、たとえばP. Black, Scientific American SCIENCE & MEDICINE, 1995, p. 16-25; T. Lovenberg et al., Current Pharmaceutical Design, 1995, 1, 305-

316; および前記の米国特許第5, 063, 245号に示されている。CRFアンタゴニストがもつ種々の活性の最近の概要が、M. J. Owens et al., Pharm. Rev., Vol. 43, p. 425-473 (1991)にみられ、これらも本明細書に援用する。これら2文献および他の文献に記載された研究に基づけば、CRFアンタゴニストは下記の処置に有効である：広範なストレス関連疾病、気分障害、たとえばうつ病、主抑うつ障害、偶発性うつ病、再発性うつ病、小児期虐待誘発性うつ病、分娩後うつ病、気分変調、双極性障害および循環基質；慢性疲労症候群；摂食障害、たとえば食欲不振および神経性過食症；全般性不安障害；恐慌性障害；恐怖症；強迫性障害；心的外傷後ストレス障害、痛覚、たとえば線維筋肉痛；頭痛；胃腸疾患；出血性ストレス；潰瘍；ストレス誘発性精神病性エピソード；熱病；下痢；術後腸閉塞症、慢性過敏症；刺激性腸症候群；クローン病；痙攣性結腸；炎症性障害、たとえば慢性関節リウマチおよび変形性関節症；痛み；ぜん息；乾癆；アレルギー；骨粗しょう症；早産；高血圧症、うつ血性心不全；睡眠障害；神経変性性疾患、たとえばアルツハイマー病、アルツハイマー型老年痴呆、多発脳梗塞性痴呆、パーキンソン病およびハンチントン病；頭部外傷；虚血性ニューロン損傷；刺激毒性ニューロン損傷；てんかん；発作；脊髄外傷；社会心理的小人症；トリヨードサイロニン低下症候群；下痢抑制ホルモン不適性症候群；肥満症；化学物質依存症および嗜癖；薬物およびアルコール禁断症状；不妊症、癌；不妊症；筋肉痙攣；尿失禁；低血糖症；ならびにストレス誘発性免疫機能障害、免疫抑制およびヒト免疫不全ウイルス感染症を含めた、免疫機能障害；ならびにヒトおよび動物のストレス誘発性感染症。

本発明の組成物はCRH結合性タンパク質であるとも考えられ、したがってそのタンパク質の阻害により処置を実施または促進できる障害の処置に有用である。そのような障害の例は、アルツハイマー病および肥満症である。

発明の概要

本発明は次式の化合物：



I

またはその薬物学的に許容しうる塩に関する。

式中、

点線は任意の二重結合を表し；

Aは窒素または CR^7 であり；

Bは $-NR^1R^2$ 、 $-CR^1R^2R^{10}$ 、 $-C(=CR^2R^{11})R^1$ 、 $-NHCR^1R^2R^{10}$ 、 $-OCR^1R^2R^{10}$ 、 $-SCR^1R^2R^{10}$ 、 $-CR^2R^{10}NHR^1$ 、 $-CR^2R^{10}OR^1$ 、 $-CR^2R^{10}SR^1$ または $-COR^2$ であり；

JおよびKはそれぞれ独立して窒素または炭素であり、JおよびKが両方とも窒素であることはなく；

DおよびEはそれぞれ独立して、窒素、 CR^4 、 $C=O$ 、 $C=S$ 、硫黄、酸素、 CR^4R^6 および NR^8 から選択され；

Gは窒素または炭素であり；

式IにおいてD、E、G、KおよびJを含む環は飽和または不飽和の5員環であってよく、所望により1または2個の二重結合を含んでもよく、所望により環中に1～3個の異種原子を含んでもよく、かつ所望により1または2個の $C=O$ または $C=S$ 基を含んでもよく；

R^1 は、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、 $-O-$ (C_1-C_4 アルキル)、 CF_3 、 $-C(=O)O-$ (C_1-C_4 アルキル)、 $-OC(=O)$ (C_1-C_4 アルキル)、 $-OC(=O)N$ (C_1-C_4 アルキル) (C_1-C_2 アルキル)、 $-NHCO$ (C_1-C_4 アルキル)、 $-COOH$ 、 $-COO$ (C_1-C_4 アルキル)、 $-CONH$ (C_1-C_4 アルキル)、 $-CON$ (C_1-C_4 アルキル) (C_1-C_2 アルキル)、 $-S$ (C_1-C_4 アルキル)、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO$ (C_1-C_4 アルキル)、 $-SO_2$ (C_1-C_4 アルキル)、 $-SO_2NH$ (C_1-C

$_4$ アルキル) および SO_2N ($\text{C}_1\text{--C}_4$ アルキル) ($\text{C}_1\text{--C}_2$ アルキル) から独立して選択される1または2個の置換基で所望により置換された $\text{C}_1\text{--C}_6$ アルキルであり、前記 R^1 基中の $\text{C}_1\text{--C}_4$ アルキル基はそれぞれ所望により1または2個の二重結合または三重結合を含んでいてもよく;

R^2 は下記のものであり: 所望により1~3個の二重結合または三重結合を含んでいてもよい $\text{C}_1\text{--C}_{12}$ アルキル; アリールまたは ($\text{C}_1\text{--C}_4$ アルキレン) アリール、これらアリール、および ($\text{C}_1\text{--C}_4$ アルキレン) アリールのアリール部分はフェニル、ナフチル、チエニル、ベンゾチエニル、ビリジル、キノリル、ピラジニル、ピリミジニル、イミダゾリル、フラニル、ベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ピロリル、インドリル、ピロロビリジル、オキサゾリルおよびベンゾオキサゾリルから選択される; $\text{C}_3\text{--C}_8$ シクロアルキルまたは ($\text{C}_1\text{--C}_6$ アルキレン) ($\text{C}_3\text{--C}_8$ シクロアルキル)、これらシクロアルキル、および ($\text{C}_1\text{--C}_6$ アルキレン) ($\text{C}_3\text{--C}_8$ シクロアルキル) の5~8員シクロアルキル部分の炭素原子1または2個は、所望によりかつ独立して酸素原子もしくは硫黄原子で、または NZ^2 (ここで Z^2 は水素、 $\text{C}_1\text{--C}_4$ アルキル、ベンジルおよび $\text{C}_1\text{--C}_4$ アルカノイルから選択される) で交換されていてもよい; 前記 R^2 基はそれぞれ、クロロ、フルオロ、ヒドロキシおよび $\text{C}_1\text{--C}_4$ アルキルから独立して選択される1~3個の置換基で、またはプロモ、ヨード、 $\text{C}_1\text{--C}_6$ アルコキシ、 $-\text{OC}(=\text{O})$ ($\text{C}_1\text{--C}_6$ アルキル)、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}$ ($\text{C}_1\text{--C}_4$ アルキル) ($\text{C}_1\text{--C}_2$ アルキル)、 $-\text{S}$ ($\text{C}_1\text{--C}_6$ アルキル)、アミノ、 $-\text{NH}$ ($\text{C}_1\text{--C}_2$ アルキル)、 $-\text{N}$ ($\text{C}_1\text{--C}_2$ アルキル) ($\text{C}_1\text{--C}_4$ アルキル)、 $-\text{N}$ ($\text{C}_1\text{--C}_4$ アルキル) $-\text{CO}-$ ($\text{C}_1\text{--C}_4$ アルキル)、 $-\text{NHCO}$ ($\text{C}_1\text{--C}_4$ アルキル)、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COO}$ ($\text{C}_1\text{--C}_4$ アルキル)、 $-\text{CONH}$ ($\text{C}_1\text{--C}_4$ アルキル)、 $-\text{CON}$ ($\text{C}_1\text{--C}_4$ アルキル) ($\text{C}_1\text{--C}_2$ アルキル)、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SO}$ ($\text{C}_1\text{--C}_4$ アルキル)、 $-\text{SO}_2$ ($\text{C}_1\text{--C}_4$ アルキル)、 $-\text{SO}_2\text{NH}$ ($\text{C}_1\text{--C}_4$ アルキル) および $-\text{SO}_2\text{N}$ ($\text{C}_1\text{--C}_4$ アルキル) ($\text{C}_1\text{--C}_2$ アルキル) から選択される1個の置換基で、所望により置換されていてもよく;

$-\text{NR}^1\text{R}^2$ または $-\text{CR}^1\text{R}^2\text{R}^{10}$ は、1~3個の二重結合を所望により含む

る飽和3～8員炭素環を形成していてもよく、これら5～8員環の環炭素原子1または2個は所望によりかつ独立して、酸素原子もしくは硫黄原子で、またはN^{Z3}（ここでZ³は水素、C₁–C₄アルキル、ベンジルまたはC₁–C₄アルカノイルから選択される）で交換されていてもよく；

R³は、水素、C₁–C₄アルキル、–O（C₁–C₄アルキル）、クロロ、フルオロ、ブロモ、ヨード、（C₁–C₂アルキレン）–O–（C₁–C₂アルキル）、（C₁–C₂アルキレン）–OH、または–S（C₁–C₄アルキル）であり；

R⁴はそれぞれ独立して、水素、（C₁–C₆）アルキル、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、（C₁–C₂アルキレン）–OH、CF₃、CH₂SCH₃、ニトロ、–O（C₁–C₄アルキル）、–N（C₁–C₄アルキル）（C₁–C₂アルキル）、–S（C₁–C₄アルキル）、–CO（C₁–C₄アルキル）、–C（=O）Hまたは–C（=O）O（C₁–C₄アルキル）であり；

R⁶は水素、メチルまたはエチルであり；

R⁸は水素またはC₁–C₄アルキルであり；

R⁵はフェニル、ビリジル、ピラジニル、ピリミジル、ピリダジニルであり、前記R⁵基はそれぞれ1～4個の置換基R¹³で置換されており、それら置換基のうち1～3個は独立してフルオロ、クロロ、C₁–C₆アルキルおよび–O（C₁–C₆）アルキルから選択することができ、それら置換基のうち1個はブロモ、ヨード、ホルミル、OH、（C₁–C₄アルキレン）–OH、（C₁–C₄アルキレン）–O–（C₁–C₂アルキル）、–CN、–CF₃、–NO₂、–NH₂、–NH（C₁–C₄アルキル）、–N（C₁–C₂アルキル）（C₁–C₆アルキル）、–OCO（C₁–C₄アルキル）、（C₁–C₄アルキレン）–O–（C₁–C₄アルキル）、–S（C₁–C₆アルキル）、（C₁–C₄アルキレン）–S–（C₁–C₄アルキル）、–C（=O）O（C₁–C₄アルキル）、–C（=O）（C₁–C₄アルキル）、–COOH、–SO₂NH（C₁–C₄アルキル）、–SO₂N（C₁–C₂アルキル）（C₁–C₄アルキル）、–SO₂NH₂、–NH₂SO₂（C₁–C₄アルキル）、–S（C₁–C₆アルキル）および–SO₂（C₁–C₆アルキル）から選択することができ、前記R⁵基中のC₁–C₄アルキル部分およびC₁–C₆アルキ

ル部分はそれぞれ所望により1または2個の二重結合を含んでいてもよく；

R^7 は、水素、 (C_1-C_6) アルキル、ハロ（たとえばクロロ、フルオロ、ヨードまたはブロモ）、ヒドロキシ、 $-O$ (C_1-C_4 アルキル)、 $-C(=O)$ (C_1-C_4 アルキル)、 $-C(=O)O$ (C_1-C_4 アルキル)、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OH$ または $-CH_2O$ (C_1-C_2 アルキル) であり；

R^{10} は水素、ヒドロキシ、メトキシまたはフルオロであり；

R^{11} は水素または C_1-C_4 アルキルであり；

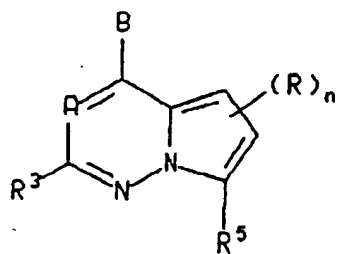
ただし：a) JおよびKが両方とも炭素であり、Dが CR^4 であり、かつEが窒素である場合、Gは窒素ではあり得ず；(b) JおよびKが両方とも炭素であり、かつDおよびGが窒素である場合、Eは CR^4 または $C=O$ または $C=S$ ではあり得ず；(c) JおよびKが両方とも炭素であり、かつDおよびEが炭素である場合、Gは窒素ではあり得ず；(d) Gが炭素である場合、それはEに二重結合していなければならず；(e) J、K、D、EおよびEを含む環中に、互いに隣接した2個の二重結合はあり得ない。

D、E、G、KおよびJを含む環が5員ヘテロ芳香環である場合、それはたとえばピラゾロ、イミダゾロ、チエノ、フラノ、チアゾロ、オキサゾロ、トリアゾロまたはチアジアゾロであってよい。

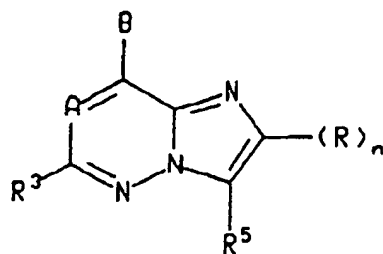
本明細書中で用いる“アルキル”という用語は、別途指示しない限り直鎖、分枝鎖もしくは環式部分、またはその組合わせを含む、飽和一価の炭化水素基を包含する。

本明細書中で用いる“アルコキシ”という用語は、別途指示しない限り $-O-$ アルキルを意味し、ここで“アルキル”は前記に定義したものである。

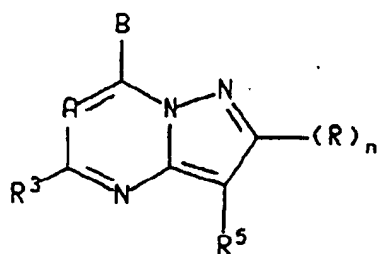
より具体的な式Iの態様の例は下記のものであり、これらにおいて $(R)_n$ は0~2個の置換基を表し、それらの置換基は前記式Iの定義中に定義したものである。



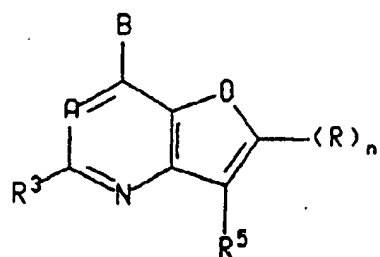
I-A



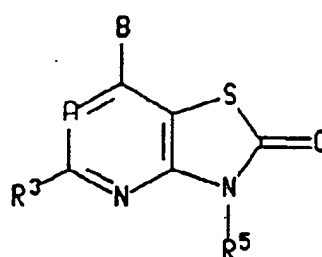
I-B



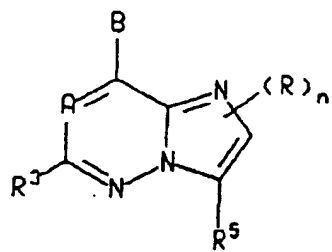
I-E



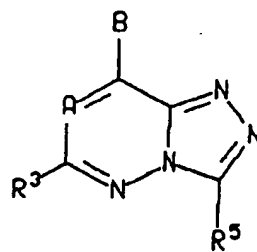
I-J



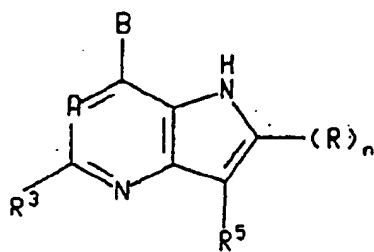
I-K



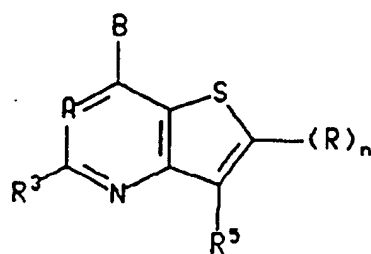
I-C



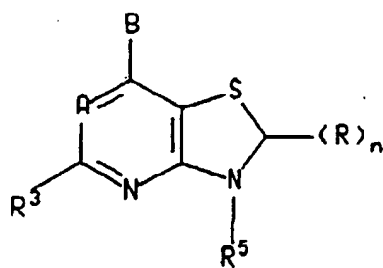
I-D



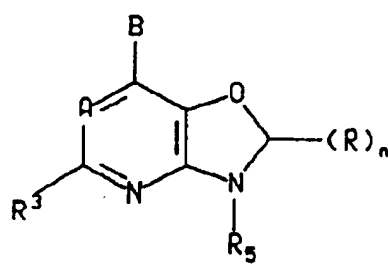
I-G



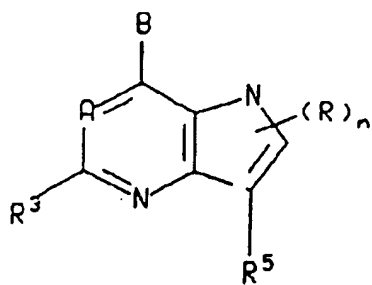
I-H



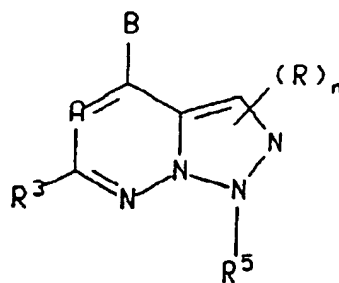
I-L



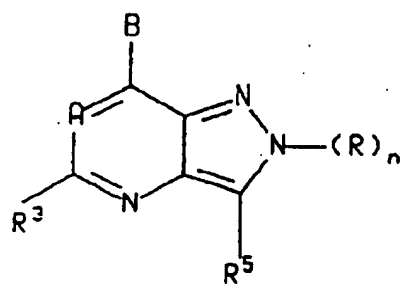
I-M



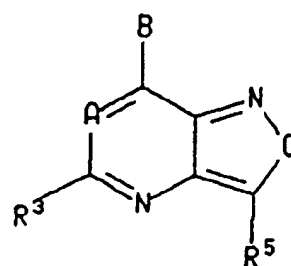
I-N



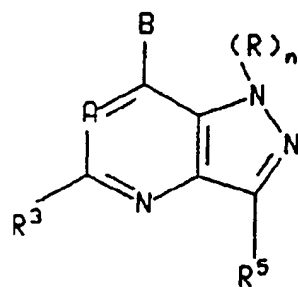
I-O



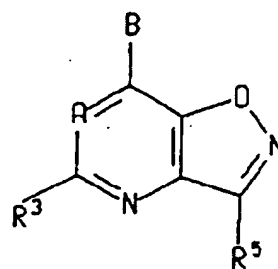
I-R



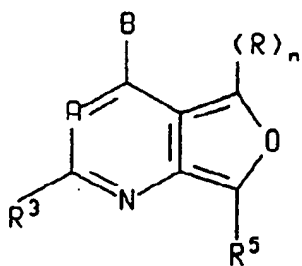
I-S



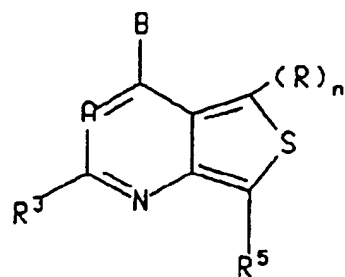
I-V



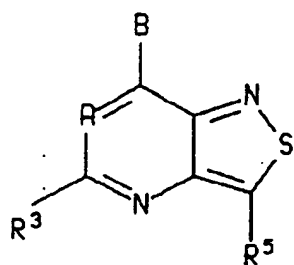
I-W



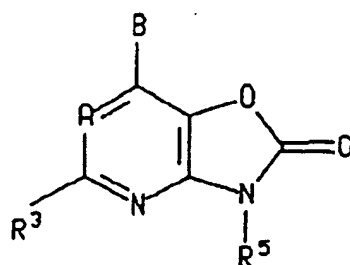
I-P



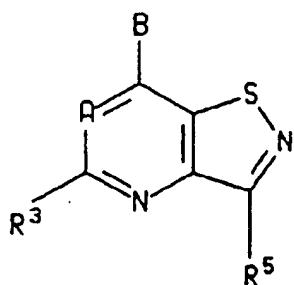
I-Q



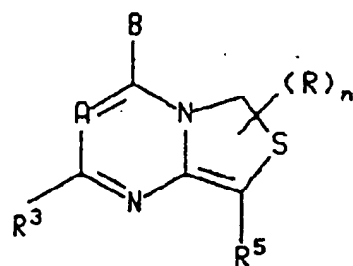
I-T



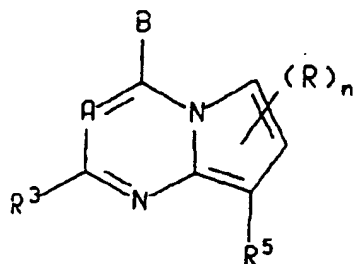
I-U



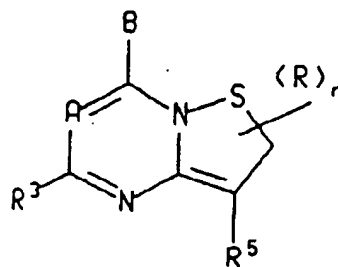
I-X



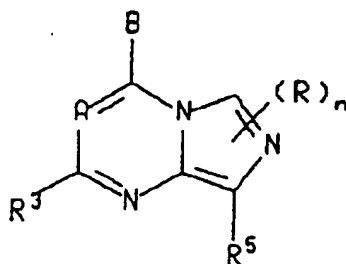
I-B'



I-Y



I-Z



I-A'

本発明のより具体的な態様には、前記式 I において B が $-\text{CHR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{NHCHR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{OCHR}^1\text{R}^2$ または $-\text{SCHR}^1\text{R}^2$ であり、 R^1 が C_1-C_6 アルキルであり、これらが所望により 1 個のヒドロキシ、フルオロ、 CF_3 または C_1-C_4 アルコキシ基で置換されていてもよく、かつこれらが所望により 1 個の二重結合または三重結合を含んでいてもよく； R^2 がベンジルまたは C_1-C_6 アルキルであり、これらが所望により 1 個の二重結合または三重結合を含んでいてもよく、かつ C_1-C_6 アルキル、およびベンジルのフェニル部分は所望により 1 個のフルオロ、 CF_3 、 C_1-C_2 アルキル、 C_1-C_2 アルコキシまたはクロロ基で置換されていてもよい化合物が含まれる。

本発明のより具体的な他の態様には、前記式 I において R^3 がメチル、エチル、クロロまたはメトキシであり； R^4 および R^6 が水素、メチルおよびエチルから選択され； R^5 がジ置換またはトリ置換されたフェニル、ピリジルまたはピリミジルであり、これらフェニル、ピリジルまたはピリミジル上の 2 または 3 個の置換基は独立して C_1-C_4 アルキル、 $-\text{O}-$ (C_1-C_4 アルキル)、(C_1-C_2 ア

ルキル) $-O-$ (C_1-C_4 アルキル)、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CHO$ 、 $-(C_1-C_4$ アルキル) $-OH$ 、シアノ、クロロ、フルオロ、ブロモおよびヨードから選択され、前記 C_1-C_4 アルキル基はそれぞれ所望により1個の二重結合または三重結合を含んでいてもよい。

本発明のより具体的な他の態様には、式 I において B が NR^1R^2 または $CR^1R^2R^{10}$ 部分であるか、またはそれらを含み、それらが飽和または不飽和の5員炭素環を形成し、1個の環炭素原子が所望により硫黄原子または酸素原子で交換されていてもよい化合物が含まれる。

本発明のより具体的な他の態様には、式 I において A が窒素または CR^7 であり、 R^7 が水素またはメチルである化合物が含まれる。

本発明のより具体的な他の態様には、式 I において B が $-CR^1R^2R^{10}$ 、 $-C(=CR^2R^{11})R^1$ 、 $-OCR^1R^2R^{10}$ 、 $-SCR^1R^2R^{10}$ 、 $-CR^2R^{10}NH R^1$ 、 $-CR^2R^{10}OR^1$ 、 $-CR^2R^{10}SR^1$ または $-COR^2$ である化合物が含まれる。

本発明のより具体的な他の態様には、式 I において A が CH であり、J および

K が炭素であり、D、E および G が窒素である化合物が含まれる。

本発明のより具体的な他の態様には、式 I において A が CH であり、J および D が窒素であり、K および G が炭素であり、E が CH、 CCH_3 、または CC_2H_5 である化合物が含まれる。

本発明のより具体的な他の態様には、式 I において B が飽和または不飽和の3~5員環である $-NR^1R^2$ または $-CR^1R^2R^{10}$ 部分を含む化合物が含まれる。

本発明のより具体的な他の態様には、式 I において J および K が炭素であり、

$D=E=G$ が $O-C(CH_3)=C$ 、 $O-CH=C$ 、 $S-C(CH_3)=C$ 、 $S-C$

$H=C$ 、 $N(CH_3)-C(CH_3)=C$ 、 $N(CH_3)-CH=C$ 、 $O-N=C$ 、 $S-N=C$ 、 $N(CH_3)-N=C$ 、 $O-CH_2N$ 、 $S-CH_2N$ 、または $NH-C(C_1-C_2$ アルキル) $=C$ である化合物が含まれる。

式 I の好ましい化合物の例：

7-(1-エチル-プロボキシ)-5-メチル-3-(2, 4, 6-トリメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

[2, 5-ジメチル-3-(2, 4, 6-トリメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-イル]-(1-エチル-プロピル)-アミン;

(1-エチル-プロピル)-[5-メチル-3-(2, 4, 6-トリメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-イル]-アミン;

7-(1-エチル-プロボキシ)-2, 5-ジメチル-3-(2, 4, 6-トリメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;

[2, 5-ジメチル-3-(2, 4, 6-トリメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-イル]-エチル-プロピル-アミン;

[6-プロモ-5-プロモメチル-3-(2, 4, 6-トリメチル-フェニル)-3H-[1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-b] ピリジン-7-イル]-(1-エチル-プロピル)-アミン;

(1-エチル-プロピル)-[5-メチル-3-(2, 4, 6-トリメチル-フェニル)-3H-[1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-b] ピリジン-7-イル]-アミン;

[6-プロモ-5-メチル-3-(2, 4, 6-トリメチル-フェニル)-3

H-[1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-b] ピリジン-7-イル]-(1-エチル-プロピル)-メチル-アミン; および

7-(1-エチル-プロボキシ)-5-メチル-3-(2, 4, 6-トリメチル-フェニル)-3H-[1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-b] ピリジン。

式Iの他の化合物には下記のものが含まれる:

4-(1-エチル-プロボキシ)-2, 7-ジメチル-8-(2, 4, 6-トリメチル-フェニル)-ピロロ [1, 2-a] ピリミジン;

(1-エチル-プロピル)-[5-メチル-3-(2, 4, 6-トリメチル-フェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-イル]-アミン;

[3-(4-プロモ-2, 6-ジメチル-フェニル)-5-メチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-イル]-(1-エチル-プロピル)-アミン;

ブチル-エチル-[5-メチル-3-(2, 4, 6-トリメチル-フェニル)-
 -ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-7-イル]-アミン;
 [3-(4-プロモ-2, 6-ジメチル-フェニル)-7-(1-エチル-プロ
 ボキシ)-5-メチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン;
 [2, 7-ジメチル-8-(2, 4, 6-トリメチル-フェニル)-ピロロ[
 1, 2-a]ピリミジン-4-イル]-ジエチル-アミン;
 [2, 7-ジメチル-8-(2, 4, 6-トリメチル-フェニル)-ピロロ[
 1, 2-a]ピリミジン-4-イル]-エチル-プロピル-アミン;
 [8-(4-クロロ-2, 6-ジメチル-フェニル)-2, 7-ジメチル-ピ
 ロロ[1, 2-a]ピリミジン-4-イル]-エチル-プロピル-アミン;
 [8-(4-クロロ-2, 6-ジメチル-フェニル)-2, 7-ジメチル-ピ
 ロロ[1, 2-a]ピリミジン-4-イル]-ジエチル-アミン;
 [8-(4-クロロ-2, 6-ジメチル-フェニル)-2, 6-ジメチル-ピ
 ロロ[1, 2-a]ピリミジン-4-イル]-ジエチル-アミン;
 [2, 6-ジメチル-8-(2, 4, 6-トリメチル-フェニル)-ピロロ[
 1, 2-a]ピリミジン-4-イル]-ジエチル-アミン;
 [2, 6-ジメチル-8-(2, 4, 6-トリメチル-フェニル)-ピロロ[
 1, 2-a]ピリミジン-4-イル]-エチル-プロピル-アミン;

ブチル-[2, 6-ジメチル-8-(2, 4, 6-トリメチル-フェニル)-
 ピロロ[1, 2-a]ピリミジン-4-イル]-エチル-アミン; [2, 6-
 ジメチル-8-(2, 4, 6-トリメチル-フェニル)-ピロロ[1, 2-a]
 ピリミジン-4-イル]-(1-エチル-プロピル)-アミン;
 [8-(4-クロロ-2, 6-ジメチル-フェニル)-2, 6-ジメチル-ピ
 ロロ[1, 2-a]ピリミジン-4-イル]-(1-エチル-プロピル)-アミ
 ン;
 8-(4-クロロ-2, 6-ジメチル-フェニル)-4-(1-エチル-プロ
 ボキシ)-2, 6-ジメチル-ピロロ[1, 2-a]ピリミジン;
 4-(1-エチル-プロボキシ)-2, 6-ジメチル-8-(2, 4, 6-ト

リメチル-フェニル) -ピロロ [1, 2-a] ピリミジン;
 4- (1-エチル-プロボキシ) -2-メチル-8- (2, 4, 6-トリメチル-フェニル) -ピロロ [1, 2-a] ピリミジン;
 (1-エチル-プロピル) - [2-メチル-8- (2, 4, 6-トリメチル-フェニル) -ピロロ [1, 2-a] ピリミジン-4-イル] -アミン;
 プチル-エチル- [2-メチル-8- (2, 4, 6-トリメチル-フェニル) -ピロロ [1, 2-a] ピリミジン-4-イル] -アミン;
 プチル-エチル- [5-メチル-3- (2, 4, 6-トリメチル-フェニル) -2H-イソチアゾロ [2, 3-a] ピリミジン-7-イル] -アミン;
 (1-エチル-プロピル) - [5-メチル-3- (2, 4, 6-トリメチル-フェニル) -2H-イソチアゾロ [2, 3-a] ピリミジン-7-イル] -アミン;
 7- (1-エチル-プロボキシ) -5-メチル-3- (2, 4, 6-トリメチル-フェニル) -2H-イソチアゾロ [2, 3-a] ピリミジン;
 4- (1-エチル-プロボキシ) -2-メチル-8- (2, 4, 6-トリメチル-フェニル) -イミダゾ [1, 5-a] ピリミジン;
 (1-エチル-プロピル) - [2-メチル-8- (2, 4, 6-トリメチル-フェニル) -イミダゾ [1, 5-a] ピリミジン-4-イル] -アミン;
 [2, 6-ジメチル-8- (2, 4, 6-トリメチル-フェニル) -イミダゾ

[1, 5-a] ピリミジン-4-イル] - (1-エチル-プロピル) -アミン;
 4- (1-エチル-プロボキシ) -2, 6-ジメチル-8- (2, 4, 6-トリメチル-フェニル) -イミダゾ [1, 5-a] ピリミジン;
 4- (1-エチル-プロボキシ) -2, 6-ジメチル-8- (2, 4, 6-トリメチル-フェニル) -6, 7-ジヒドロ-イミダゾ [1, 5-a] ピリミジン;
 4- (1-エチル-プロボキシ) -2, 6-ジメチル-8- (2, 4, 6-トリメチル-フェニル) -チアゾロ [3, 4-a] ピリミジン;
 4- (1-エチル-プロボキシ) -2-メチル-7- (2, 4, 6-トリメチル-

ルーフェニル) -ピロロ [1, 2-b] ピリダジン;
 4 - (1-エチル-プロボキシ) - 2, 5-ジメチル-7 - (2, 4, 6-トリメチル-フェニル) -ピロロ [1, 2-b] ピリダジン;
 4 - (1-エチル-プロボキシ) - 2, 6-ジメチル-7 - (2, 4, 6-トリメチル-フェニル) -ピロロ [1, 2-b] ピリダジン;
 4 - (1-エチル-プロボキシ) - 2, 5, 6-トリメチル-7 - (2, 4, 6-トリメチル-フェニル) -ピロロ [1, 2-b] ピリダジン;
 [2, 5-ジメチル-7 - (2, 4, 6-トリメチル-フェニル) -ピロロ [1, 2-b] ピリダジン-4-イル] - (1-エチル-プロピル) -アミン;
 (1-エチル-プロピル) - [2-メチル-7 - (2, 4, 6-トリメチル-フェニル) -ピロロ [1, 2-b] ピリダジン-4-イル] -アミン;
 [2, 6-ジメチル-3 - (2, 4, 6-トリメチル-フェニル) -イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-8-イル] - (1-エチル-プロピル) -アミン;
 8 - (1-エチル-プロボキシ) - 2, 6-ジメチル-3 - (2, 4, 6-トリメチル-フェニル) -イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン;
 8 - (1-エチル-プロボキシ) - 6-メチル-3 - (2, 4, 6-トリメチル-フェニル) -イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン;
 (1-エチル-プロピル) - [6-メチル-3 - (2, 4, 6-トリメチル-フェニル) -イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-8-イル] -アミン;
 (1-エチル-プロピル) - [2-メチル-7 - (2, 4, 6-トリメチル-フェニル) -イミダゾ [1, 5-b] ピリダジン-4-イル] -アミン;

[2, 5-ジメチル-7 - (2, 4, 6-トリメチル-フェニル) -イミダゾ [1, 5-b] ピリダジン-4-イル] - (1-エチル-プロピル) -アミン;
 4 - (1-エチル-プロボキシ) - 2, 5-ジメチル-7 - (2, 4, 6-トリメチル-フェニル) -イミダゾ [1, 5-b] ピリダジン-b] ピリダジン;
 プチル - [2, 5-ジメチル-7 - (2, 4, 6-トリメチル-フェニル) -イミダゾ [1, 5-b] ピリダジン-4-イル] - 1-エチル-アミン;
 [2, 5-ジメチル-7 - (2, 4, 6-トリメチル-フェニル) -イミダゾ

[1, 5-b] ピリダジン-4-イル] -エチル-プロピル-アミン;
 [2, 5-ジメチル-7-(2, 4, 6-トリメチル-フェニル) -イミダゾ
 [1, 5-b] ピリダジン-4-イル] -ジエチル-アミン;
 ジエチル- [6-メチル-3-(2, 4, 6-トリメチル-フェニル) - [1
 , 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-8-イル] -アミン;
 エチル- [6-メチル-3-(2, 4, 6-トリメチル-フェニル) - [1,
 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-8-イル] -プロピル-アミン
 ;
 ブチル-エチル- [6-メチル-3-(2, 4, 6-トリメチル-フェニル)
 - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-8-イル] -アミン;
 (1-エチル-プロピル) - [6-メチル-3-(2, 4, 6-トリメチル-
 フェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-8-イル]
 -アミン;
 8- (1-エチル-プロポキシ) - 6-メチル-3-(2, 4, 6-トリメチ
 ル-フェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン;
 7- (1-エチル-プロポキシ) - 1, 5-ジメチル-3-(2, 4, 6-ト
 リメチル-フェニル) - 1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン;
 7- (1-エチル-プロポキシ) - 1, 2, 5-トリメチル-3-(2, 4,
 6-トリメチル-フェニル) - 1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン;
 (1-エチル-プロピル) - [1, 2, 5-トリメチル-3-(2, 4, 6-
 トリメチル-フェニル) - 1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-7-イル] -
 アミン;
 [1, 5-ジメチル-3-(2, 4, 6-トリメチル-フェニル) - 1H-ピ

ロロ [3, 2-b] ピリジン-7-イル] - (1-エチル-プロピル) -アミン
 ;
 ブチル- [1, 5-ジメチル-3-(2, 4, 6-トリメチル-フェニル) -
 1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-7-イル] -エチル-アミン;
 [1, 5-ジメチル-3-(2, 4, 6-トリメチル-フェニル) - 1H-ピ

ロロ [3, 2-b] ピリジン-7-イル] -エチル-プロピル-アミン;
 [1, 5-ジメチル-3-(2, 4, 6-トリメチル-フェニル) -1H-ピ
 ロロ [3, 2-b] ピリジン-7-イル] -ジエチル-アミン;
 エチル- [5-メチル-3-(2, 4, 6-トリメチル-フェニル) -3H-
 [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-b] ピリジン-7-イル] -プロピル-ア
 ミン;
 プチル-エチル- [5-メチル-3-(2, 4, 6-トリメチル-フェニル)
 -3H- [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-b] ピリジン-7-イル] -アミ
 ン;
 ジエチル- [5-メチル-3-(2, 4, 6-トリメチル-フェニル) -3H
 - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-b] ピリジン-7-イル] -アミン;
 [3-(4-プロモ-2, 6-ジメチル-フェニル) -5-メチル-3H- [1,
 2, 3] トリアゾロ [4, 5-b] ピリジン-7-イル] - (1-エチル-
 プロピル) -アミン;
 [3-(4-クロロ-2, 6-ジメチル-フェニル) -5-メチル-3H- [1,
 2, 3] トリアゾロ [4, 5-b] ピリジン-7-イル] - (1-エチル-
 プロピル) -アミン;
 3-(4-クロロ-2, 6-ジメチル-フェニル) -7-(1-エチル-プロ
 ポキシ) -5-メチル-3H- [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-b] ピリジ
 ン;
 3-(4-プロモ-2, 6-ジメチル-フェニル) -7-(1-エチル-プロ
 ポキシ) -5-メチル-3H- [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-b] ピリジ
 ン;
 7-(1-エチル-プロポキシ) -5-メチル-3-(2, 4, 6-トリメチ
 ル-フェニル) -イソチアゾロ [4, 5-b] ピリジン;

(1-エチル-プロピル) - [5-メチル-3-(2, 4, 6-トリメチル-
 フェニル) -イソチアゾロ [4, 5-b] ピリジン-7-イル] -アミン;
 (1-エチル-プロピル) - [5-メチル-3-(2, 4, 6-トリメチル-

フェニル) - イソオキサゾロ [4. 5-b] ピリジン-7-イル] - アミン;
 7- (1-エチル-プロポキシ) - 5-メチル-3- (2, 4, 6-トリメチル-フェニル) - イソオキサゾロ [4. 5-b] ピリジン;
 7- (1-エチル-プロポキシ) - 5-メチル-3- (2, 4, 6-トリメチル-フェニル) - チエノ [3, 2-b] ピリジン;
 7- (1-エチル-プロポキシ) - 2, 5-ジメチル-3- (2, 4, 6-トリメチル-フェニル) - チエノ [3, 2-b] ピリジン;
 [2, 5-ジメチル-3- (2, 4, 6-トリメチル-フェニル) - チエノ [3, 4, 2-b] ピリジン-7-イル] - (1-エチル-プロピル) - アミン;
 (1-エチル-プロピル) - [5-メチル-3- (2, 4, 6-トリメチル-フェニル) - チエノ [3, 2-b] ピリジン-7-イル] - アミン;
 (1-エチル-プロピル) - [5-メチル-3- (2, 4, 6-トリメチル-フェニル) - フロ [3, 2-b] ピリジン-7-イル] - アミン;
 [2, 5-ジメチル-3- (2, 4, 6-トリメチル-フェニル) - フロ [3, 2-b] ピリジン-7-イル] - (1-エチル-プロピル) - アミン;
 7- (1-エチル-プロポキシ) - 2, 5-ジメチル-3- (2, 4, 6-トリメチル-フェニル) - フロ [3, 2-b] ピリジン;
 7- (1-エチル-プロポキシ) - 5-メチル-3- (2, 4, 6-トリメチル-フェニル) - フロ [3, 2-b] ピリジン;
 4- (1-エチル-プロポキシ) - 2, 5-ジメチル-7- (2, 4, 6-トリメチル-フェニル) - 6H-ピロロ [3, 4-b] ピリジン;
 4- (1-エチル-プロポキシ) - 2, 5, 6-トリメチル-7- (2, 4, 6-トリメチル-フェニル) - 6H-ピロロ [3, 4-b] ピリジン;
 (1-エチル-プロピル) - [2, 5, 6-トリメチル-7- (2, 4, 6-トリメチル-フェニル) - 6H-ピロロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル] - アミン;

[1, 5-ジメチル-3- (2, 4, 6-トリメチル-フェニル) - 2-チア-4-アザ-インデン-7-イル] - (1-エチル-プロピル) - アミン;

7-(1-エチル-プロポキシ)-1,5-ジメチル-3-(2,4,6-トリメチル-フェニル)-2-チア-4-アザ-インデン;

4-(1-エチル-プロポキシ)-2,5-ジメチル-7-(2,4,6-トリメチル-フェニル)-フロ[3,4-b]ピリジン;

[2,5-ジメチル-7-(2,4,6-トリメチル-フェニル)-フロ[3,4-b]ピリジン-4-イル]-(1-エチル-プロピル)-アミン;

[2,5-ジメチル-3-(2,4,6-トリメチル-フェニル)-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-イル]-(1-エチル-プロピル)-アミン;

7-(1-エチル-プロポキシ)-2,5-ジメチル-3-(2,4,6-トリメチル-フェニル)-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン;

7-(1-エチル-プロポキシ)-5-メチル-3-(2,4,6-トリメチル-フェニル)-イソチアゾロ[4,3-b]ピリジン;

(1-エチル-プロピル)-[5-メチル-3-(2,4,6-トリメチル-フェニル)-イソチアゾロ[4,3-b]ピリジン-7-イル]-アミン;

(1-エチル-プロピル)-[5-メチル-3-(2,4,6-トリメチル-フェニル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン-7-イル]-アミン;

ジエチル-[5-メチル-3-(2,4,6-トリメチル-フェニル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン-7-イル]-アミン;

エチル-[5-メチル-3-(2,4,6-トリメチル-フェニル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン-7-イル]-プロピル-アミン;

ブチル-エチル-[5-メチル-3-(2,4,6-トリメチル-フェニル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン-7-イル]-アミン;

[2,5-ジメチル-3-(2,4,6-トリメチル-フェニル)-ピラゾロ

[1,5-a]ピリミジン-7-イル]-ジエチル-アミン;

ブチル- [2, 5-ジメチル-3- (2, 4, 6-トリメチル-フェニル) -
 ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-イル] -エチル-アミン;
 ブチル-エチル- [5-メチル-3- (2, 4, 6-トリメチル-フェニル)
 -ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-イル] -アミン;
 エチル- [5-メチル-3- (2, 4, 6-トリメチル-フェニル) -ピラゾ
 ロ [1, 5-a] ピリミジン-7-イル] -プロピル-アミン;
 ジエチル- [5-メチル-3- (2, 4, 6-トリメチル-フェニル) -ピラ
 ソロ [1, 5-a] ピリミジン-7-イル] -アミン;
 [3- (4-クロロ-2, 6-ジメチル-フェニル) -5-メチル-ピラゾロ
 [1, 5-a] ピリミジン-7-イル] - (1-エチル-プロピル) -アミン;
 [3- (4-クロロ-2, 6-ジメチル-フェニル) -5-メチル-ピラゾロ
 [1, 5-a] ピリミジン-7-イル] - (1-エチル-プロピル) -アミン;
 3- (4-クロロ-2, 6-ジメチル-フェニル) -7- (1-エチル-プロ
 ポキシ) -5-メチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン;
 8- (4-クロロ-2, 6-ジメチル-フェニル) -4- (1-エチル-プロ
 ポキシ) -2-メチル-ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン;
 (1-エチル-プロピル) - [2-メチル-8- (2, 4, 6-トリメチル-
 フェニル) -ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-4-イル] -
 アミン;
 4- (1-エチル-プロポキシ) -2-メチル-8- (2, 4, 6-トリメチ
 ル-フェニル) -ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン;
 4- (1-エチル-プロポキシ) -2, 7-ジメチル-8- (2, 4, 6-トリ
 メチル-フェニル) -ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン;
 [2, 7-ジメチル-8- (2, 4, 6-トリメチル-フェニル) -ピラゾロ
 [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-4-イル] - (1-エチル-プロピ
 ル) -アミン;
 [1, 5-ジメチル-3- (2, 4, 6-トリメチル-フェニル) -1H-ピ
 ラゾロ [4, 3-b] ピリジン-7-イル] - (1-エチル-プロピル) -アミ

ン;

7-(1-エチル-プロボキシ)-1,5-ジメチル-3-(2,4,6-トリメチル-フェニル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン;

7-(1-エチル-プロボキシ)-5-メチル-3-(2,4,6-トリメチル-フェニル)-イソチアゾロ[4,5-b]ピリジン;

(1-エチル-プロピル)-[5-メチル-3-(2,4,6-トリメチル-フェニル)-イソチアゾロ[4,5-b]ピリジン-7-イル]-アミン;

1,5-ジメチル-3-(2,4,6-トリメチル-フェニル)-7-(1-エチル-プロボキシ)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン;

1,5-ジメチル-3-(2,6-ジメチル-4-クロロ-フェニル)-7-(1-エチル-プロボキシ)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン;

2,5-ジメチル-3-(2,4,6-トリメチル-フェニル)-7-(1-エチル-プロボキシ)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン;

2,5-ジメチル-3-(2,6-ジメチル-4-クロロ-フェニル)-7-(1-エチル-プロボキシ)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン;

7-(1-シクロプロピルメチル-プロボキシ)-1,5-ジメチル-3-(2,4,6-トリメチル-フェニル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン;

7-(1-シクロプロピルメチル-プロボキシ)-1,5-ジメチル-3-(2,6-ジメチル-4-クロロ-フェニル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン;

1,5-ジメチル-3-(2,4,6-トリメチル-フェニル)-7-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン;

1,5-ジメチル-3-(2,4,6-トリメチル-フェニル)-7-(S)-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン;

1,5-ジメチル-3-(2,4,6-トリメチル-フェニル)-7-(1-プロピル-ブトキシ)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン;

7-sec-ブチルスルファニル-1,5-ジメチル-3-(2,4,6-トリメチル-フェニル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン;

シクロプロピルメチル- [2, 5-ジメチル-7-(2, 4, 6-トリメチル

-フェニル)-5H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-4-イル] -プロピル
-アミン;

2- [1, 5-ジメチル-3-(2, 4, 6-トリメチル-フェニル)-1H
-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-7-イルアミノ] -ブタン-1-オール;

1, 5-ジメチル-7-チアゾリジン-3-イル-3-(2, 4, 6-トリメ
チル-フェニル)-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン;

[1, 5-ジメチル-3-(2, 4, 6-トリメチル-フェニル)-1H-ピ
ロロ [3, 2-b] ピリジン-7-イル] -エチル-(2, 2, 2-トリフルオ
ロ-エチル)-アミン;

シクロプロピルメチル- [1, 5-ジメチル-3-(2, 4, 6-トリメチル
-フェニル)-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-7-イル] -プロピル-
アミン;

(1-エチル-プロピル)- [5-メチル-3-(2, 4, 6-トリメチル-
フェニル)-イソオキサゾロ [4, 5-b] ピリジン-7-イル] -アミン; お
よび

7-(1-エチル-プロボキシ)-5-メチル-3-(2, 4, 6-トリメチ
ル-フェニル)-イソオキサゾロ [4, 5-b] ピリジン。

本発明はまた、ヒトを含めた哺乳動物において、(a) CRFに拮抗すること
により処置を実施または促進できる障害、これにはCRFにより誘発または促進
される障害が含まれるが、これらに限定されない、あるいは(b)炎症性障害、
たとえば慢性関節リウマチおよび変形性関節症、痛み、ぜん息、乾癬およびアレ
ルギー; 全般性不安障害; 恐慌性障害; 恐怖症; 強迫性障害; 心的外傷後ストレ
ス障害; ストレス誘発性睡眠障害; 痛覚、たとえば線維筋肉痛; うつ病などの気
分障害、これには主抑うつ障害、偶発性うつ病、再発性うつ病、小児期虐待誘発
性うつ病、月経前症候群に付随する気分障害、および分娩後うつ病が含まれる;
気分変動; 双極性障害; 循環基質; 慢性疲労症候群; ストレス誘発性頭痛; 癌;
刺激性腸症候群、クローン病; 痙攣性結腸; 術後腸閉塞症; 潰瘍; 下痢; ストレス

誘発性熱病；ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症；神経変性性疾患、たとえばアルツハイマー病、パーキンソン病およびハンチントン病；胃腸疾患；摂食障

害、たとえば食欲不振および神経性過食症；出血性ストレス；化学物質依存症および嗜癖（たとえばアルコール、ニコチン、コカイン、ヘロイン、ベンゾジアゼピン類その他の薬物に対する依存症）；薬物およびアルコール禁断症状；ストレス誘発性精神病性エピソード；トリヨードサイロニン低下症候群；下痢抑制ホルモン（ADH）不適性症候群；肥満症；不妊症；頭部外傷；脊髄外傷；虚血性ニューロン損傷（たとえば脳海馬虚血などの脳虚血）；刺激性ニューロン損傷；てんかん；発作；ストレス誘発性免疫機能障害を含めた免疫機能障害（たとえばブタストレス症候群、ウシ船積熱、ウマ発作性細動、およびニワトリの監禁により誘発される機能障害、ヒツジ刺毛ストレス、またはイヌのヒト動物相互作用関連ストレス）；筋内痙縮；尿失禁；アルツハイマー型老年痴呆；多発脳梗塞性痴呆；筋萎縮性側索硬化症；高血圧症；頻脈；うつ血性心不全；骨粗しょう症；早産；ならびに低血糖症から選択される障害を治療、予防または阻止するための薬剤組成物であって、その障害の処置に有効な量の式Iの化合物またはその薬剤学的に許容しうる塩、および薬剤学的に許容しうるキャリアーを含む組成物に関する。

本発明はまた、ヒトを含めた哺乳動物において、（a）CRFに拮抗することにより処置を実施または促進できる障害、これにはCRFにより誘発または促進される障害が含まれるが、これらに限定されない、あるいは（b）炎症性障害、たとえば慢性関節リウマチおよび変形性関節症、痛み、ぜん息、乾癬およびアレルギー；全般性不安障害；恐慌性障害；恐怖症；強迫性障害；心的外傷後ストレス障害；ストレス誘発性睡眠障害；痛覚、たとえば線維筋肉痛；うつ病などの気分障害、これには主抑うつ障害、偶発性うつ病、再発性うつ病、小児期虐待誘発性うつ病、月経前症候群に付随する気分障害、および分娩後うつ病が含まれる；気分変調；双極性障害；循環基質；慢性疲労症候群；ストレス誘発性頭痛；癌；刺激性腸症候群、クローン病；痙性結腸；術後腸閉塞症；潰瘍；下痢；ストレス誘発性熱病；ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症；神経変性性疾患、たとえば

アルツハイマー病、パーキンソン病およびハンチントン病；胃腸疾患；摂食障害、たとえば食欲不振および神経性過食症；出血性ストレス；ストレス誘発性精神病性エピソード；トリヨードサイロニン低下症候群；下痢抑制ホルモン（AD

H）不適性症候群；肥満症；不妊症；頭部外傷；脊髄外傷；虚血性ニューロン損傷（たとえば脳海馬虚血などの脳虚血）；刺激毒性ニューロン損傷；てんかん；発作；ストレス誘発性免疫機能障害を含めた免疫機能障害（たとえばブタストレス症候群、ウシ船積熱、ウマ発作性細動、およびニワトリの監禁により誘発される機能障害、ヒツジ剃毛ストレス、またはイヌのヒト-動物相互作用関連ストレス）；筋肉痙攣；尿失禁；アルツハイマー型老年痴呆；多発脳梗塞性痴呆；筋萎縮性側索硬化症；化学物質依存症および嗜癖（たとえばアルコール、ニコチン、コカイン、ヘロイン、ベンゾジアゼピン類その他の薬物に対する依存症）；薬物およびアルコール禁断症状；高血圧症；頻脈；うつ血性心不全；骨粗しょう症；早産；ならびに低血糖症から選択される障害を治療、予防または阻止する方法であって、その処置を必要とする対象に、その障害の処置に有効な量の式Iの化合物またはその薬剤学的に許容しうる塩を投与することを含む方法に関する。

本発明はまた、ヒトを含めた哺乳動物において、CRH結合タンパク質の阻害によりその治療または予防を実施または促進できる障害または状態を治療または予防する方法であって、その哺乳動物にCRH結合タンパク質を阻害する量の式Iの化合物またはその薬剤学的に許容しうる塩を投与することを含む方法に関する。

本発明はまた、ヒトを含めた哺乳動物において、CRH結合タンパク質の阻害によりその治療または予防を実施または促進できる障害または状態を治療または予防するための組成物であって、CRH結合タンパク質を阻害する量の式Iの化合物またはその薬剤学的に許容しうる塩、および薬剤学的に許容しうるキャリアーを含む組成物に関する。

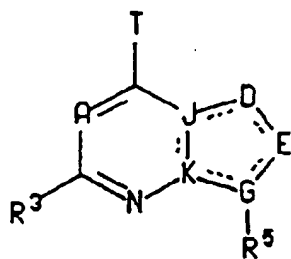
本発明は、式Iの化合物のすべての光学異性体および他の立体異性体を包含する。それらの化合物が1またはそれ以上のキラル中心を含む場合、本発明はそれらの化合物のラセミ混合物ならびにそれぞれの鏡像異性体およびジアステレオマ

一のすべて、ならびにその混合物を包含すると解される。

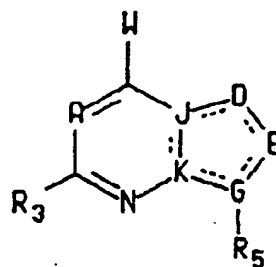
発明の詳細な記述

式 I I、I I I、I V および V を有する下記の化合物は、式 I の化合物の合成

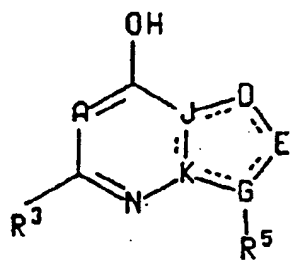
中間体として有用である。



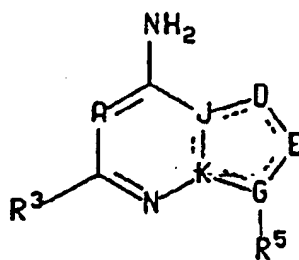
I I



I I I



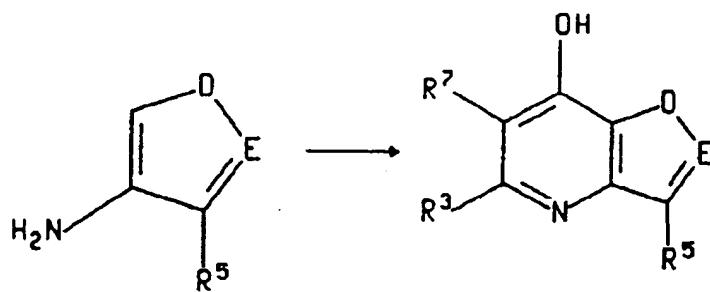
I V



V

これらの式中、Tはクロロ、ブロモ、ヨードまたは $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ であり；Wはシアノ、ホルミルまたは $-\text{COO}$ (C_0-C_4 アルキル) であり、A、J、K、D、E、G、 R^3 および R^5 は式 I に関して前記に定義したものである。

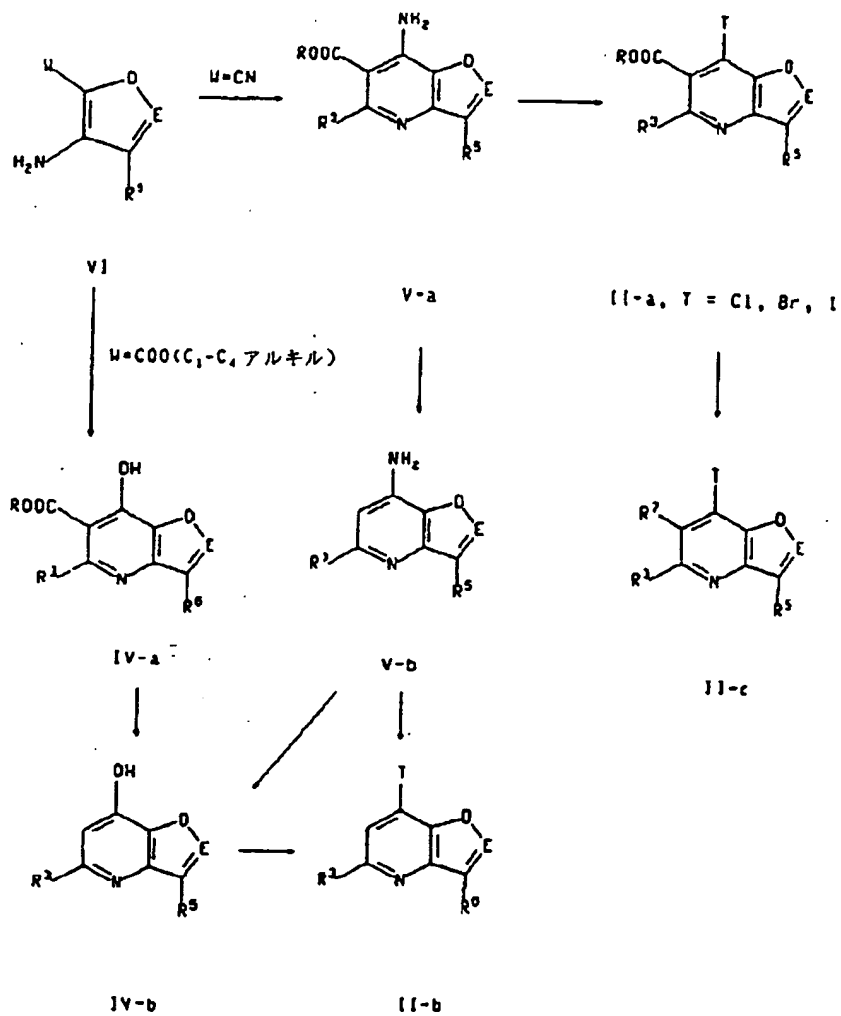
式 I の化合物は下記に従って製造できる。以下の反応経路および説明において、A、B、D、E、G、J、K、 R^3 、 R^5 、ならびに構造式 I、I I、I I I、I V および V は、前記に定義したものである。



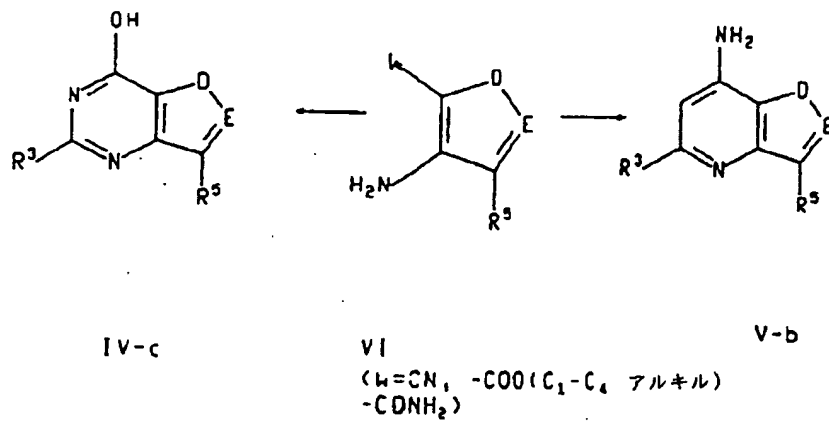
VI-a

IV-a

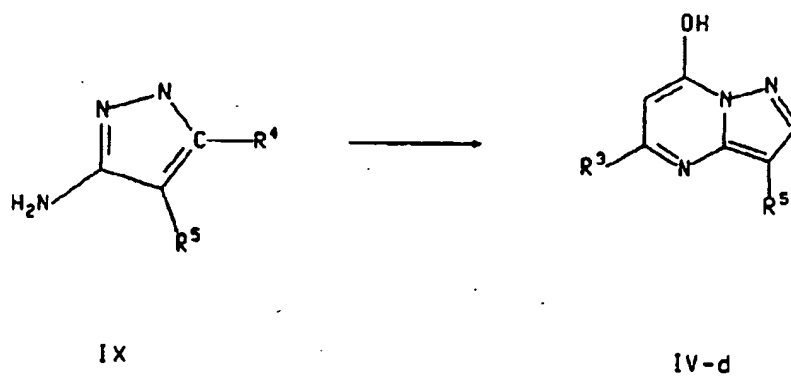
反応経路 2



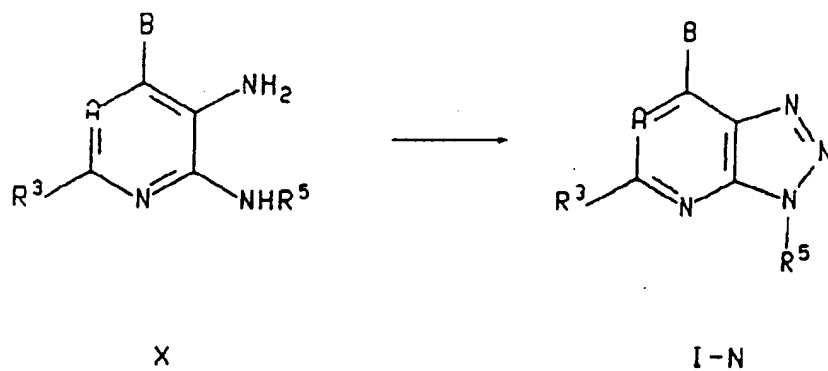
反応経路 3



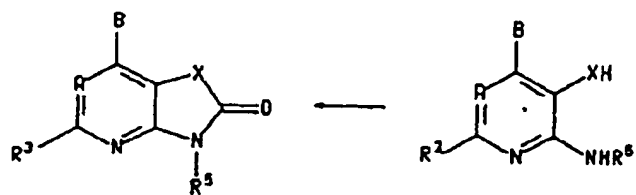
反応経路 4



反応経路 5

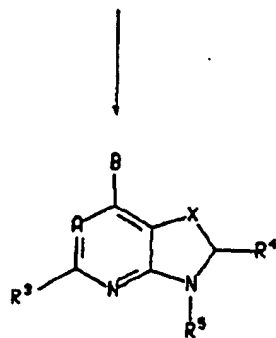


反応経路 6



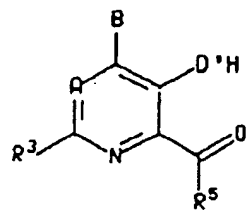
I-K, X=SまたはO, Y=O
I-U, X=SまたはO, Y=S

XI



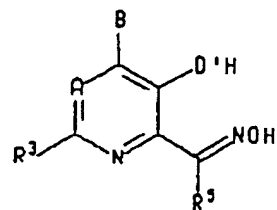
I-L, X=S
I-N, X=O

反応経路 7

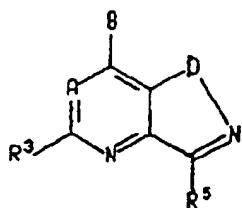


XII

$D' = NR^8, O, S$



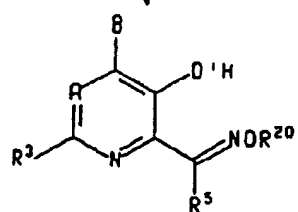
XIII



I-V, $D = NR^8$

I-W, $D = O$

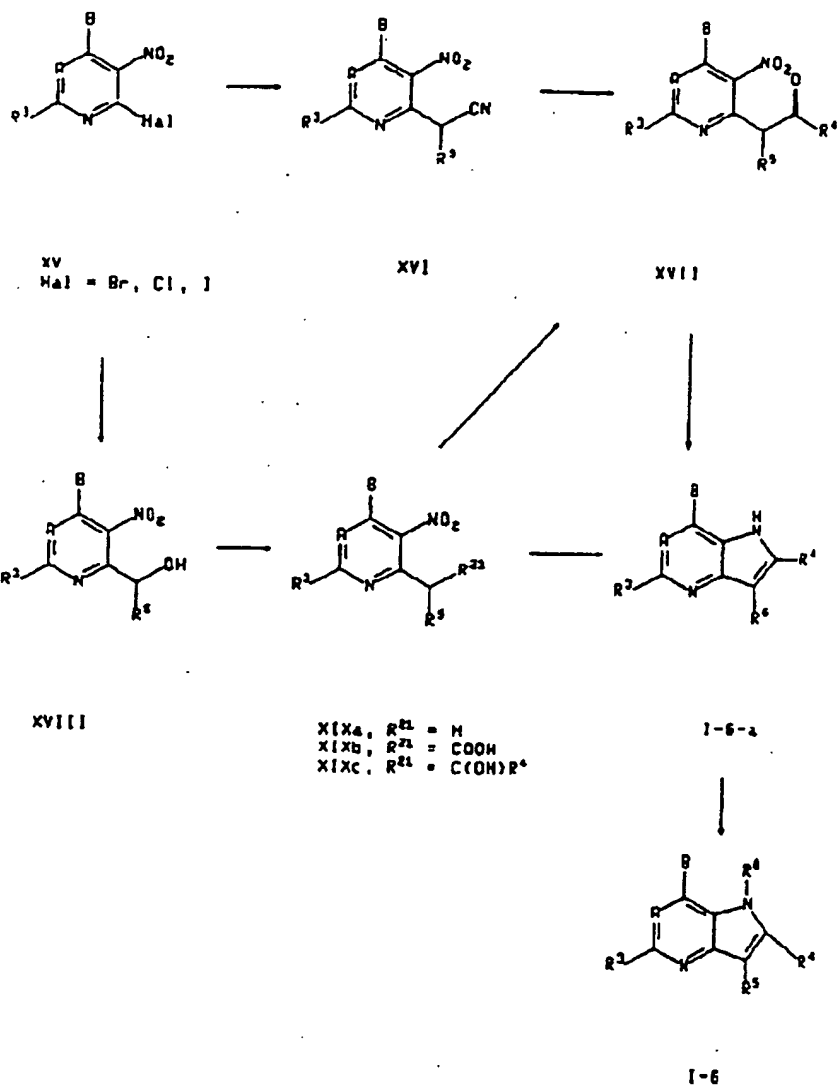
I-X, $D = S$



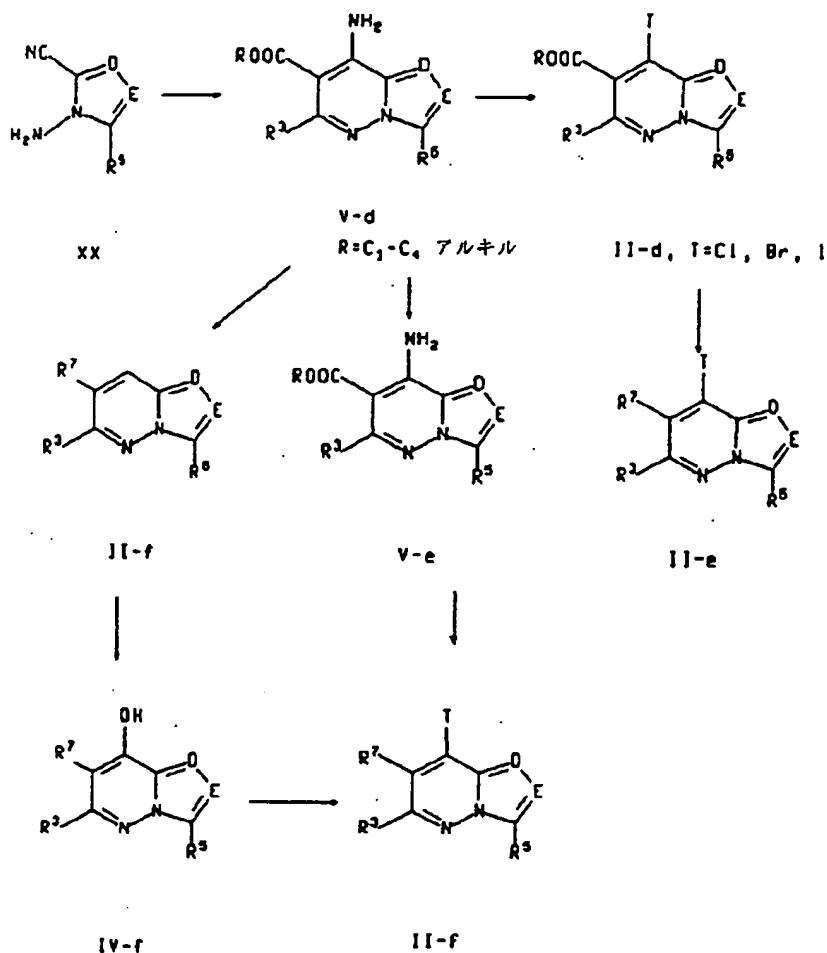
XIV

$R^{20} = \text{アセテートまたは } CF_3CO$

反応経路 8



反応経路 9



式 I において B が $-NR^1R^2$ または $-NHCR^1R^2R^{11}$ である化合物は、式 I I において T がクロロ、プロモまたはヨードである化合物と式 BH の化合物を、塩基の存在下で、有機金属化合物、たとえば Cu (I) X (ここで X はクロロ、プロモまたはヨードである) または酸 (たとえば p-TsOH (Ts = トシル) または他の立体障害フェノール) または当業者に既知の均等物を用いて、または用いずに反応させることにより製造できる。この反応に適した溶媒には、DMSO、NMP、ジメチルアセトアミドおよび THF が含まれる。過剰の BH を試薬および塩基の両方として用いてもよい。他の塩基、たとえば炭酸カリウムまたはナトリウム、トリアルキルアミン、カリウムまたはナトリウム (C₁~C₄ アルコキシド)、および水素化ナトリウムも使用できる。R⁷ が電子吸引基、たとえば $-COO$ (C₁~C₄ アルキル) または CN である場合、反応は一般にほぼ室温と約 100℃ の間の温度で実施される。R⁷ が電子吸引基でない場合、反応温度は

一般に約50～約270℃であってよく、圧力は一般に約4～約300psiであってよい。加圧反応器を用いてもよい。

あるいは式Iの化合物は、式IIにおいてTがプロモまたはヨードである化合物と、1当量または過剰のBH、および塩基、たとえば炭酸ナトリウムもしくはカリウム、またはナトリウムもしくはカリウム(C₁～C₄アルコキシド)を、パラジウム(II)またはパラジウム(0)触媒、たとえばPd(OAc)₂もしくはPd(PPh₃)⁴、およびラセミまたはキラルホスフィノ試薬、たとえば2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(BINAP)の存在下で、反応させることにより製造できる。あるいは予め調製したPd(II)(BINAP)を、適切な不活性(すなわち、その反応に関して不活性)溶媒、たとえばトルエン、キシレン、ジオキサンまたはスルホラン中において、ほぼ室温から約180℃までの温度で、好ましくはほぼ還流温度で用いてもよい。

式IにおいてBが-OCR¹R²R¹¹、-SCR¹R²R¹¹または-NHCR¹R²R¹¹である化合物は、式IIにおいてTがクロロ、プロモまたはヨードである化合物と式BHの化合物を、BHを脱プロトンしうる塩基(たとえば水素化ナトリウムもしくはカリウム、または有機金属塩基、たとえばナトリウムジイソプロピルアミド、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド、リチウムジイソプロ

ピルアミド、リチウム(トリメチルシリル)アミド、ナトリウムC₁～C₄アルコキシドもしくはn-ブチルリチウム)の存在下で、不活性有機溶媒、たとえばテトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、アセトン、C₂～C₅アルコール、クロロホルム、ベンゼン、キシレン、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、塩化メチレン、1-メチル-2-ピロリジノンまたは上記溶媒2種以上の混合物(たとえばDMSOとTHF)中において、約0～約180℃、好ましくは約50～約180℃の温度で反応させることにより製造できる。

式IにおいてBが-CR¹R²R¹¹、-C(C=CR²R¹²)R¹、-CR²R¹¹NHR¹、-CR²R¹¹OR¹、-CR²R¹¹SR¹または-C(O)R²である化合物は、式IIIにおいてWがシアノ、ホルミルまたはカルボキシである化合物か

ら、下記に従って製造できる。

Wがシアノである式I I Iの化合物と、基 R^2 を含むグリニャール試薬を、不活性溶媒、たとえばTHF、グライム (g l y m e)、エーテルまたはジオキサン中で反応させると、Bが $-COR^2$ である対応する式Iの化合物が得られる。Bが $-COR^2$ であるこの式Iの化合物と、基 R^1 を含むグリニャール試薬を、上記に述べた溶媒を用いてさらに反応させると、Bが $-CR^1R^2OH$ である対応する式Iの化合物が得られる。Wがホルミルである式I I Iの化合物と、基 R^2 を含むグリニャール試薬を上記に述べたエーテル系溶媒を用いて反応させると、Bが $-CHR^2OH$ である対応する式Iの化合物が得られる。

式IにおいてBが $-CR^1R^2R^{11}$ または $-C(C=CR^2R^{11})R^1$ である化合物は、常法により製造できる。たとえば式IにおいてBが $-CR^{1'}R^{2'}OH$ である化合物(ここで $R^{1'}$ および $R^{2'}$ はそれぞれ R^1 および R^2 として定義したものであるが、ただし $R^{1'}$ は R^1 ではあり得ず、 $R^{2'}$ は R^2 ではあり得ない)と、酸、たとえば酢酸中の濃硫酸またはバーゲス (B u r g e s s) 分子内塩、たとえば(カルボキシスルファモイル) トリエチルアンモニウムヒドロキシドメチルエステルを反応させると、Bが $-C(=CR^2R^{11})R^1$ である式Iの化合物が得られる。Bが $-C(=CR^2R^{11})R^1$ である式Iの化合物をカーボン上パラジウム (Pd/C) または二酸化白金触媒により ($C_1 \sim C_4$) アルカノール溶媒中で水素化

すると、Bが $-CHR^1R^2$ である式Iの化合物が得られる。Bが $-CR^1R^2OH$ である式Iの化合物と、三フッ化ジエチルアミノスルファーまたはトリフェニルホスフィン/四塩化炭素を、不活性溶媒、たとえば四塩化炭素中で反応させると、Bがそれぞれ $-CR^1R^2F$ または $-CR^1R^2Cl$ である式Iの化合物が得られる。

Bが $-COR^2$ である式Iの化合物を、不活性溶媒、たとえば ($C_1 \sim C_4$) アルカノール中において水素化ホウ素ナトリウムで還元すると、Bが $-CHR^2OH$ である式Iの化合物が得られる。Bが $-CHR^2OH$ であるこの式Iの化合物を、塩基、たとえば水素化ナトリウム (NaH) の存在下に室温で、不活性溶媒

、たとえばトルエン、THF、ジオキサンまたはエーテル中において、ハロゲン化アルキル（たとえばヨウ化アルキル）でアルキル化すると、Bが $-\text{CHR}^2\text{O}$ R^1 である対応する式Iの化合物が得られる。

式IにおいてBが $-\text{CR}^2\text{R}^{10}\text{NHR}^1$ である化合物は常法により、たとえば式IにおいてBが $-\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ である対応する化合物を、適切な不活性溶媒、たとえば $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルカノールまたは酢酸中において、適切なアミンおよび還元剤（たとえばナトリウムシアノボロヒドリド、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリドまたはリチウムアルミニウムテトラヒドリド）で還元アミノ化することにより製造できる。

式IにおいてBが $-\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ である化合物から、式IにおいてBが $-\text{C}(\text{S})\text{R}^2$ である化合物への変換は、当技術分野で周知の標準法で（たとえばローソン（Lawesson）試薬または五硫化二リンを用いて）行うことができる。Bが $-\text{C}(\text{S})\text{R}^2$ である式Iの化合物を、還元剤、たとえば水素化ホウ素ナトリウムまたはリチウムアルミニウムテトラヒドリドで還元すると、Bが $-\text{CHR}^2\text{SH}$ である対応する式Iの化合物が得られる。Bが $-\text{CHR}^2\text{SH}$ である式Iの化合物を、塩基、たとえば水素化ナトリウムの存在下に、不活性溶媒、たとえばTHF、DMFまたはトルエン中において、ほぼ室温で、ハロゲン化アルキル（たとえばヨウ化アルキル）によりアルキル化すると、Bが $-\text{CHR}^2\text{SR}^1$ である対応する式Iの化合物が得られる。

式IIの化合物は式IVまたはVの化合物から、下記に従って製造することが

できる。

式IIにおいてTがクロロ、プロモまたはヨードである化合物は、式IVの化合物と1当量ないし過剰の PO_T_3 （ここでTはクロロ、プロモまたはヨードである）を、ジ（ $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル）アニリン、好ましくはジエチルアニリンの存在下または不在下で、溶媒（たとえばジクロロエタン、DMF、ジメチルスルホキシド（DMSO）またはアセトアミド）を用いて、または用いずに、ほぼ室温から約 180°C まで、好ましくは約 $100\sim150^\circ\text{C}$ の温度で反応させることにより製造できる。あるいは式IIにおいてTがクロロ、プロモまたはヨードで

ある化合物は、式 I I において T が $-O-SO_2CF_3$ である化合物とハロゲン化ナトリウムまたはカリウムを、適切な不活性溶媒、たとえば THF、スルホラン、DMSO、DMF または アセトニトリル 中において、約 60 ~ 約 180℃ の温度で反応させることにより製造できる。式 I I において T が $-O-SO_2CF_3$ である化合物は、式 I V の化合物と Tf_2O を、塩基、たとえば トリエチルアミン または ピリジンの存在下で、適切な不活性溶媒、たとえば THF、塩化メチレン、ジオキサン、エーテル または トルエン 中において、約 0 ~ 約 50℃、好ましくは約 0℃ から ほぼ室温 までの温度で反応させることにより製造できる。

あるいは式 I I において T が クロロ、プロモ または ヨード である化合物は、式 V の化合物と 亜硝酸 ($C_1 \sim C_7$ アルキル) および $Cu(I)T_2$ (ここで T は クロロ、プロモ または ヨード である) を、適切な不活性溶媒、たとえば アセトニトリル、アセトン、塩化メチレン、THF、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、ジクロロエタン、DMF、DMSO または N-メチルピロリジノン (NMP) 中において、ほぼ室温 から 約 150℃ まで、好ましくは 約 40 ~ 約 100℃ の温度で反応させることにより製造できる。

式 I V の化合物は、適切な式 V の化合物と 亜硝酸ナトリウム ($NaNO_2$) を、水性酸、たとえば 硫酸、酢酸 または リン酸 中で、有機溶媒を用いて、または用いずに、好ましくは アセトニトリル (CH_3CN) または アセトン 中において、反応させることにより製造できる。

式 I I I において W が シアノ である化合物は、式 I I において T が クロロ、プロモ または ヨード である対応する化合物と シアン化カリウム、シアン化銅、シア

ン化ナトリウム または シアン化ジ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) アルミニウム を、適切な不活性溶媒、たとえば ジメチルスルホキシド、DMF、トルエン または キシレン 中において、ほぼ室温 から 約 180℃ まで、好ましくは 約 60 ~ 約 150℃ の温度で、 $Pd(II)OAc$ または $Pd(O)(PPh_3)_4$ を用いて、または用いずに、反応させることにより製造できる。

式 I I I において W が $-CHO$ または $-COOH$ である化合物は、式 I I において T が プロモ または ヨード である化合物と 有機リチウム試薬、たとえば $t-B$

uLi、s-BuLiまたはn-BuLiを、適切な不活性溶媒、たとえばTHF、ジオキサン、エーテル、ベンゼンまたは塩化メチレン中において、約-120℃からほぼ室温まで、好ましくは約-110～約-60℃の温度で反応させ、続いて適切な求電子試薬、たとえばDMFまたはCO₂（ガスまたはドライアイス）でクエンチング（quenching）して、式IIIにおいてWがそれぞれ-CHOまたは-COOHである化合物を得ることにより製造できる。

本明細書に記載した一連の反応の工程を反応の実現可能性に応じて変更するために、一般的な有機化学の知識を適用しうると解される。たとえば前記の各種合成において有効な任意の段階で保護基を用いることができ、好都合な任意の段階でエステル基を対応するC₁～C₄アルキル基に還元できる。式I～XVIIにおいてR³がクロロ、プロモ、-COO（C₁～C₄アルキル）または-COOHである化合物を、前記に述べた合成の好都合な任意の段階で適宜、文献記載の方法によりR³が（C₁～C₄アルキル）、-O（C₁～C₄アルキル）、フルオロ、-S（C₁～C₄アルキル）である対応する化合物に変換できる。式I～XVIIにおいてR³が-O（C₁～C₄アルキル）または-S（C₁～C₄アルキル）である化合物は、R³がクロロ、プロモまたはヨードである対応する化合物と、求核性物質、たとえばC₁～C₄アルカノールまたはC₁～C₄アルカンチオールを、有機または無機塩基の存在下で反応させることにより製造できる。この反応に適した塩基には、ナトリウムおよび水素化ナトリウムが含まれる。式I～XVIIにおいてR³がフルオロである化合物は、R³がクロロである対応する化合物とフッ化テトラブチルアンモニウムを、適切な不活性溶媒、たとえばDMSO、塩化メチレンまたはテトラヒドロフラン中で反応させることにより製造できる。テ

トラヒドロフランが好ましい。

エステルまたはカルボン酸を、適切な不活性溶媒、たとえばTHF、エーテルまたはジオキサン中において、約100℃からほぼ室温までの温度で、アルミニウムリチウムテトラヒドريد/三塩化アルミニウム（LiAlH₄/AlCl₃）により還元すると、R³がCH₃である対応する化合物が得られる。Bが-COOHである化合物からBが-CO（C₁～C₃アルキル）である対応する化合物への

変換は、当技術分野で周知の標準的アルキル化法により行うことができる。Bが $-\text{CO}$ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル)である化合物を当技術分野で周知の標準法により還元すると、 R^3 が各種 ($\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル) 誘導体のひとつである対応する化合物が得られる。

式IV-aにおいてAが CR^7 であり、かつG、JおよびKが炭素である化合物は、反応経路1に示すように、式VI-aの化合物を式 $\text{R}^3\text{C}(\text{O})\text{CR}^7\text{COO}$ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル)の適切な化合物と共に、酸またはルイス酸条件下で、溶媒を用いて、または用いずに、反応させることにより製造できる。このような反応条件の例は以下のものである：a) ポリリン酸中で加熱する；b) トルエン、ベンゼンまたはキシレン中で、酸触媒（たとえば $p\text{-TsOH}$ 、硫酸もしくは HCl （ガス））の存在下に、ディーンスターク（Dean-Stark）トラップを用いて加熱する；またはc) 適切な溶媒、たとえばジクロロエタン、ジフェニルエーテル (Ph_2O) もしくはダウサーム（Dowtherm）A中で、ルイス酸、たとえば SnCl_4 、 ZnCl_2/HCl または AlCl_3 の存在下に加熱する。

式VI-aの化合物は化学文献記載の方法で製造できる（参照：Gazz. Chim. Ital. ; 111, 167-172 (1981) ; Chem. Pharm. Bull. ; 24, 3001-3010 (1976) ; J. Org. Chem. ; 38, 1777-1780 (1973) ; Chem. Abstr. ; 68, 68982f (1968) ; Aust. J. Chem. ; 22, 563-572 (1969) ; J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2, p1954, p1957 (1972) ; J. Heterocycl. Chem. ; FR, 19, 443-445 (1982) ; J. Heterocycl. Chem.

m. ; 22, 1496-1502 (1985) ; Tetrahedron ; 47, 4639-4644 (1991) ; J. Heterocycl. Chem. ; 28, 2053-2055 (1991) ; J. Heterocycl. Chem. ; 29, 251-253 (1992))。

式V-aおよびIV-a'においてRがC₁~C₃アルキルである化合物は、反応経路2に示すように、式VIにおいてWがそれぞれ-CNおよび-COO (C₁~C₄アルキル)である化合物を、適切なR³C (O) CH₂COO (C₁~C₄アルキル)と共に、ルイス酸、たとえばSnCl₄、AlCl₃、TiCl₃またはZnCl₂の存在下に、不活性溶媒、たとえばジクロロエタン中で、ほぼ還流温度に加熱することにより製造できる。式V-aまたはIV-a'の化合物をH₂O/(C₁~C₃アルコール)中において還流下に水酸化ナトリウムで、または水/THFもしくは水/ジオキサン中においてほぼ室温からほぼ還流温度までの温度で水酸化リチウムにより塩基加水分解し、続いて約140~180℃の温度の油浴中で加熱することにより脱カルボキシル化すると、それぞれ式V-bまたはIV-bの化合物が得られる。前記方法で、式V-aおよびIV-a'の化合物を式II-aの化合物に、また式V-bおよびIV-bの化合物を式II-bの化合物に変換できる。式II-aの化合物から式II-cの化合物への変換は、R³が-COO (C₁~C₄アルキル)である化合物からR³がC₁~C₄アルキルである化合物への変換につき前記に述べたものと同様な方法で行うことができる。

式VIの化合物は文献記載の方法で製造できる。(参照: Liebigs Ann Chem., 1534-1546, 1979; Gazz. Chim. Ital., 97, 25-33, 1967; Gazz. Chim. Ital., 120, 725-730, 1990; Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther., 26, 143-158, 1991; J. Heterocycl. Chem.; Fr., 19, 443-445, 1982; J. Heterocycl. Chem., 22, 1496-1502, 1985; J. Heterocycl. Chem., 31, 305-312, 1994; J. Heterocycl. Chem., 24, 243-245, 1987; J. Org. Chem.; 57, 3713-3716, 1992; Liebigs Ann Chem., 170

2-1710, 1984; Chem./Pharm. Bull., 34, 701-702, 1986; Pharmazie, 48, 849-853, 1993; Bull. Soc. Chim. Belg., 103, 181-184, 1994;

および Indian. J. Chem. Sect. B; 33, 436-440, 1994)。

式IV-cにおいてAがNであり、かつG、JおよびKが炭素である化合物は、反応経路3に示すように、式VIの化合物と $(R^3CO)_2O$ 、 R^3COOH または $R^3CO(OC_1\sim C_2\text{アルキル})$ を、酢酸または適切な不活性有機溶媒、たとえばトルエン、ジオキサン、アセトニトリル、塩化メチレンまたはクロロホルム中において、約25～約150℃の温度、好ましくはほぼ還流温度で反応させ、続いて85%リン酸または水性酸、たとえば酢酸、塩酸または硫酸中、好ましくは50～85%リン酸中で加熱することにより製造できる。式V-bの化合物は、反応経路3に示すように、式VIの対応する化合物を過剰の適切な式 R^3CONH_2 の化合物と共に加熱することにより製造できる。

式IV-dの化合物は、反応経路4に示すように、式IXの化合物と式 $R^3C(O)CH(R^7)COO(C_1\sim C_4\text{アルキル})$ の適切な試薬を、 R^3COOH 溶媒中において、約60～約180℃の温度、好ましくはほぼ還流温度で反応させることにより製造できる。

式I-Nの化合物は、反応経路5に示すように、対応する式Xの化合物と亜硝酸($C_1\sim C_7\text{アルキル})$ を、 $CuBr_2$ 、 $CuCl_2$ または CuI_2 を用いて、または用いずに、適切な不活性溶媒、たとえばアセトニトリル、アセトン、塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼンまたはトルエン、好ましくはアセトニトリル中において、約25～約150℃、好ましくは約60～100℃の温度で反応させることにより製造できる。

式I-LおよびI-Mの化合物は、反応経路6に示すように、式XIにおいてXがSまたはOである化合物と式 R^4CHO または $R^4CH(OC_1\sim C_2\text{アルキル})_2$ の化合物および酸触媒、たとえばp-TsOH、 $NHCl$ 、 HBr 、 H_2SO_4 または HCl を、トルエン、キシレンまたはベンゼン、好ましくはトルエン中において、1～10当量の水と共に、約70～約160℃の温度で、ディーナー

スタークトラップを用いて、または無水硫酸ナトリウムの存在下に反応させることにより製造できる。

式I-KおよびI-Uの化合物は、対応する式X Iの化合物とそれぞれトリホスゲンおよびチオホスゲン、ならびに塩基、たとえばトリエチルアミンまたはピリジンを、適切な不活性溶媒、たとえば塩化メチレン、THF、ジオキサン、エーテル、ベンゼンまたはクロロホルム、好ましくは塩化メチレンまたは乾燥THF中において、約0〜約25℃の温度で反応させることにより製造できる。

式I-V、I-WおよびI-Xの化合物は、反応経路7に示すように、式X I Iの化合物から出発して製造することができる。式X I I Iの化合物は、対応する式X I Iの化合物とヒドロキシルアミンを、酸性（たとえばトリフルオロ酢酸中）または塩基性（たとえばNaOAcまたはNaOHおよび塩酸ヒドロキシルアミン、C₁〜C₄アルコール/水混合物中）条件下に、約25〜約150℃の温度、好ましくはほぼ還流温度で反応させることにより製造できる。式X I Vの化合物は、対応する式X I I Iの化合物を無水酢酸、無水トリフルオロ酢酸またはTf₂O中で、溶媒、たとえば酢酸または塩化メチレンを用いて、または用いずに、適切なアミン塩基、たとえばトリエチルアミンまたはピリジンの存在下に加熱することにより製造できる。式I-V、I-WおよびI-Xの化合物は、対応する式X I Vの化合物およびピリジンを不活性溶媒、たとえばDMF、DMSO、NMP、スルホランまたはアセトアミド中で、約80〜約180℃の温度に加熱することにより製造できる。

式I-Gの化合物は、反応経路8に示すように、対応する式X V I Iの化合物を還元することにより製造できる。この反応は、ニトロ基をアミノ基に還元するための、文献中で既知の標準法により実施できる。このような方法には、水素化または酢酸中で鉄による還元が含まれる。適切な溶媒、たとえばC₁〜C₄アルコール、アセトニトリル、トルエン、THF、塩化メチレンまたは酢酸中で還元または加熱すると、環化が起きることがある。

式X V Iの化合物から式X V I Iの化合物への変換は、式VにおいてWがシアノである化合物からBが二環式環に直接に結合した炭素原子を含む基である式Iの化合物への変換につき前記に述べたものと同様な方法で行うことができる。シ

アノ基を-COOHに変換するための最良の方法は、酸加水分解、たとえばシア

ノ化合物を50～85%リン酸または50～90%酢酸、好ましくはリン酸中で加熱するものである。シアノ基を $-\text{CO}$ ($\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル) に変換するための最良の方法は、シアノ化合物とグリニャール試薬を、約0～約25℃の温度でエーテル、THFまたはジオキサン中において反応させるものである。シアノ基を $-\text{CHO}$ 基に変換するための最良の方法は、THF、ジオキサンまたはエーテル中において約-78～約25℃、好ましくは約-78～約-40℃の温度での水素化ジイソブチルアルミニウム還元である。

式XVIの化合物は、式XVにおいてHalがクロロ、プロモまたはヨードである化合物と $\text{R}^5\text{CH}_2\text{CN}$ のナトリウム塩、カリウム塩またはリチウム塩を、適切な不活性溶媒、たとえばトルエン、ベンゼン、 $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ アルコール、THF、DMSO、ジオキサンまたはピリジン中において、Pd (II) またはPd (0) 触媒を用いて、または用いずに、約-78～約130℃の温度で反応させることにより製造できる。

あるいは式XVIIの化合物は、式XVの化合物をハロゲン-金属交換し (たとえば有機リチウム試薬、たとえば $t\text{-BuLi}$ 、 $s\text{-BuLi}$ または BuLi を、約-78℃でエーテル、THFまたはジオキサン中において使用)、続いて適切な求電子試薬、たとえば R^5CHO でクエンチングして、式XVIIIの化合物を得ることにより製造できる。式XIX-aの化合物は、対応する式XVIIの化合物を塩化チオニルと反応させ、続いて還元することにより製造できる。式XIX-aの化合物を塩基 (たとえば有機リチウム試薬 (たとえばリチウムジイソプロピルアミドまたは BuLi)) と反応させ、続いて求電子試薬 (たとえば二酸化炭素) でクエンチングすると、式XIX-bにおいて R^{21} が $-\text{COOH}$ である化合物が得られる。式XIX-cにおいて R^{21} が $-\text{C}(\text{OH})\text{R}^4$ である化合物は同様に、適切な式XIX-aの化合物を式 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキル- CHO の求電子試薬でクエンチングすることにより製造できる。式XVIIの化合物は式XIX-cの化合物とPCC (クロクロム酸ピリジニウム) を、当技術分野で周知の標準PCC酸化法で反応させることにより製造できる。

式II-d、II-eおよびII-fにおいてTがクロロ、プロモまたはヨー

ドであり、かつD、E、R³、R⁵およびR⁷が式Iに定義したものである化合物は、反応経路9に示すように、反応経路2に記載したものと同様な方法で製造することができる。あるいは式I I-d~I I-fの化合物は文献記載のものと同様な方法で製造することができる（参照：Pharm. Bull., 5, 229-231, 1957; Monatsh. Chem., 100, 671-678, 1969; J. Heterocycl. Chem., 3, 218-220, 1966; Chem. Pharm. Bull., 23, 2891-2895, 1975; J. Heterocycl. Chem., 8, 1-6, 1971; Justus Liebig's Ann. Chem., 735, 35-44, 1970; Tetrahedron Lett., 1479, 1968; および Chem. Abstr., 1939, 4988）。

前記式の化合物の酸付加塩は、常法により対応する遊離塩基の溶液または懸濁液を1化学当量の薬剤学的に許容しうる酸で処理することにより製造できる。慣用される濃縮法または結晶化法を用いて塩類を単離することができる。適切な酸の例は、酢酸、乳酸、コハク酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、安息香酸、ケイ皮酸、フマル酸、硫酸、リン酸、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、スルファミン酸、スルホン酸、たとえばメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、および関連の酸である。

式Iの化合物およびそれらの薬剤学的に許容しうる塩類（以下、まとめて“本発明の有効化合物”と呼ぶ）は単独で、または薬剤学的に許容しうるキャリアーと組み合わせて、1回投与または多数回投与できる。適切な薬剤学的に許容しうるキャリアーには、不活性な固体希釈剤または充填剤、無菌水溶液、油（たとえばゴマ油、ラッカセイ油）および各種有機溶剤が含まれる。式Iの新規化合物と薬剤学的に許容しうるキャリアーの組合わせにより形成される薬剤組成物を、次いで錠剤、油ゲル剤、散剤、トローチ、シロップ剤、注射用液剤など、種々の剤形で容易に投与できる。これらの薬剤組成物は、所望により追加成分、たとえば経口投与のためには、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウムおよびリン酸カルシウムなど種々の賦形剤を、デンプン、メチルセルロース、アルギン酸および特定の複合ケイ酸塩

など種々の崩壊剤、ならびにポリビニルピロリドン、ショ糖、ゼラチンおよびアラビアゴムなどの結合剤と共に含有する錠剤を使用できる。さらに、滑沢剤、たとえばステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウムおよびタルクが錠剤製造用としてしばしば有用である。同様な種類の固体組成物を軟および硬充填カプセル剤中の充填剤としても使用できる。これに好ましい材料には、乳糖および高分子量ポリエチレングリコールが含まれる。経口投与用として水性の懸濁液剤またはエリキシル剤が望ましい場合、それに含まれる必須有効成分を種々の甘味剤または着香剤、着色剤または色素、および所望により乳化剤または沈殿防止剤、ならびに希釈剤、たとえば水、エタノール、プロピレングリコール、グリセリンおよびその組合わせと合わせることができる。

非経口投与用としては、本発明の有効化合物またはその薬剤学的に許容しうる塩類をゴマ油もしくはラッカセイ油、プロピレングリコール水溶液または無菌水溶液中に含有する液剤を使用できる。そのような水性液剤を必要ならば適切に緩衝化し、液体希釈剤をまず十分な食塩水またはブドウ糖で等張にすべきである。これらの特定の水性液剤は静脈内、筋肉内、皮下および腹腔内投与に特に好適である。使用する無菌の水性媒質はすべて、当業者に既知の標準法によって容易に得られる。

本発明の有効化合物の有効投与量は、医師に既知のとおり、意図する投与経路、および患者の年齢や体重などの因子に依存するであろう。投与量は処置すべき個々の疾病にも依存するであろう。たとえばストレス誘発性疾病、炎症性障害、アルツハイマー病、胃腸疾患、神経性食欲不振、出血性ストレス、ならびに薬物およびアルコール禁断症状に対する1日量は、処置すべき患者の体重1kg当たり一般に約0.1〜約50mgである。

本発明の有効化合物およびそれらの薬剤学的に許容しうる塩類のCRFアンタゴニスト活性を測定するために使用できる方法は、Endocrinology, 116, 1653-1659 (1985) および Peptides, 10, 179-188 (1985) に記載されている。IC₅₀値として表した式Iの化合物の結合活性は、一般に約0.5ナノモル〜約10マイクロモルである。式Iの化合物のCRF結合タンパク質阻害活性を測定するために使用できる方法は、B

ain Research, (1997), 745 (1, 2), 248-255 に記載されている。

本発明を以下の実施例により説明する。ただし本発明がこれらの実施例の具体的詳細に限定されないことは理解されるであろう。融点は補正されていない。プロトン核磁気共鳴スペクトル (^1H NMR) および C^{13} 核磁気共鳴スペクトル (C^{13} NMR) はジューテロクロホルム (CDCl_3) 中の溶液につき測定され、ピーク位置はテトラメチルシラン (TMS) から下方への ppm で表される。ピーク形状を下記に従って記録する: s, 一重線; d, 二重線; t, 三重線; q, 四重線; m, 多重線; b, 幅広い。

実施例中では下記の略号を用いる: Ph = フェニル; iPr = イソプロピル。

実施例 1

7-(1-エチルプロポキシ)-5-メチル-3-(2,4,6-トリメチルフェニル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

乾燥 THF 1 ml 中における 3-ペンタノール (140 mg, 1.5 mmol) の溶液を油中 60% 水素化ナトリウム (28 mg, 0.7 mmol) で処理し、室温で 10 分間撹拌した。乾燥 THF 1 ml 中における 7-クロロ-5-メチル-3-(2,4,6-トリメチルフェニル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (75 mg, 0.262 mmol) の溶液を添加し、得られた混合物を 5 時間加熱還流した。混合物を水で反応停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥および濃縮して、粗製物質を得た。3:7 クロロホルム:ヘキサンを溶離剤として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによりこの残留物を精製して、75 mg (88%) の表題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.97 (s, 1H), 6.97 (s, 2H), 6.03 (s, 1H), 4.56 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.13 (s, 6H), 2.10 (m, 4H), 1.09 (t, 6H) ppm.

実施例 2

[2,5-ジメチル-3-(2,4,6-トリメチルフェニル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル]-(1-エチルプロピル)-アミン

N-メチルピロリジノン1ml中における7-クロロ-2, 5-ジメチル-3

-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(60mg, 0.2mmol)および1-エチルプロピルアミン(4ml)の混合物を、125℃の油浴で15時間加熱した。混合物を水で反応停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥および濃縮し、ヘキサン中20%酢酸エチルを溶離剤として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、35mgの表題化合物を黄色固体として得た。¹H NMR (CDCl₃) δ

6.96(s,2H), 6.00(d,1H), 5.77(s,1H), 3.47 (m,1H), 2.43(s,3H), 2.32(s,3H), 2.22(s,3H), 2.05(s,6H), 1.5-1.9(m,4H), 1.04(t,6H) ppm.

実施例3

(1-エチルプロピル)-[5-メチル-3-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-7-イル]-アミン

N-メチルピロリジノン1ml中における7-クロロ-5-メチル-3-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(190mg, 0.63mmol)および1-エチルプロピルアミン(4ml)の混合物を、125℃の油浴で15時間加熱した。混合物を水で反応停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥および濃縮し、クロロホルムからクロロホルム中2%メタノールまでを溶離剤として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、195mg(87%)の表題化合物を緑色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.87(s,1H), 6.97(s,2H), 6.12(d,1H), 5.85(s,1H), 3.52(m,1H), 2.48(s,3H), 2.09(s,3H), 2.16(s,6H), 1.6-1.9(m,4H), 1.05(t,6H)ppm.

実施例4

7-(1-エチルプロポキシ)-2, 5-ジメチル-3-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン

DMSO 4ml中における油中60%水素化ナトリウム(160mg)の懸濁液に、3-ペンタノール(853mg)、次いで7-クロロ-2, 5-ジメチル-3-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリ

ミジン (580 mg) を室温で添加した。この混合物を 88℃ に一夜加熱した。混合物を水で反応停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥および濃縮し、

クロロホルム中 10% ヘキサンを溶離剤として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を橙色の油として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 6.96(s,2H), 5.95(s,1H), 4.52(m,1H), 2.48(s,3H), 2.33(s,3H), 2.27(s,3H), 2.03(s,6H), 1.75-2.00(m,4H), 1.08(t,6H) ppm.

実施例 5

[2, 5-ジメチル-3-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-イル]-エチル-プロピル-アミン

N-メチルピロリジノン 1 ml 中における 7-クロロ-5-メチル-3-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン (200 mg, 0.66 mmol) および N-プロピルエチルアミン (2 ml) の混合物を、135℃ の油浴で 4 時間加熱した。混合物を水で反応停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥および濃縮し、ヘキサンからヘキサン中 10% 酢酸エチルまでを溶離剤として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、150 mg の表題化合物を鮮明な緑色の油として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 6.95(s,2H), 5.80(s,1H), 3.85(q,2H), 3.67(dd,2H), 2.41(s,3H), 2.32(s,3H), 2.21(s,3H), 2.03(s,6H), 1.76(m,2H), 1.29(t,3H), 0.98(t,3H) ppm.

実施例 6

[6-ブロモ-5-ブロモメチル-3-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-3H-[1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-b] ピリジン-7-イル]- (1-エチル-プロピル)-アミン

アセトニトリル 16 ml 中における 亜硝酸ブチル (119 mg, 1.15 mmol) および CuBr_2 (205 mg, 0.919 mmol) の溶液に、N4-(1-エチル-プロピル)-6-メチル-N2-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-ピリジン-2, 3, 4-トリアミン (250 mg, 0.766 mmol) を添加した。得られた混合物を 65℃ に 1.5 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、2N HCl (16 ml) を添加した。混合物を 2N NaOH で中

和し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥および濃縮して

褐色の油を得た。1 : 1. ヘキサン : 酢酸エチルを溶離剤として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによりこの残留油を精製して、下記のものを得た : 61 mg の [6-ブロモ-5-プロモメチル-3-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-3H-[1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-b] ピリジン-7-イル] - (1-エチル-プロピル) -アミン、白色結晶として、融点 123 ~ 125 °C

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ 7.06(s,2H), 5.53(d,1H), 5.22(m,1H),

4.67(s,2H), 2.39(s,3H), 1.96(s,6H), 1.6-1.9(m,4H), 1.06(t,6H)ppm

および

103 mg の [6-ブロモ-5-メチル-3-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-3H-[1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-b] ピリジン-7-イル] - (1-エチル-プロピル) -アミン、白色固体として、融点 115 ~ 117 °C

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ 7.04(s,2H),

5.36(d,1H), 5.21(m,1H), 2.64(s,3H), 2.38(s,3H), 1.95(s,6H), 1.6-1.9(m,4H), 1.05(t,6H)ppm.

実施例 7

(1-エチル-プロピル) - [5-メチル-3-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-3H-[1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-b] ピリジン-7-イル] -アミン

無水アセトニトリル (16 ml) 中における亜硝酸ブチル (119 mg, 1.15 mmol) および N4-(1-エチル-プロピル)-6-メチル-N2-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-ピリジン-2, 3, 4-トリアミン (250 mg, 0.766 mmol) の混合物を、65 °C に 2 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、2N HCl (16 ml) を添加した。混合物を 2N NaOH で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥および濃

縮して、粗生成物 250 mg を褐色の油として得た。クロロホルムを溶離剤として用いてシリカゲルカラムによりこの残留油を精製して、201 mg の表題化合物を

黄金色結晶として得た。融点 131 ~ 133 °C。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.022(s,2H), 6.20(s,1H), 5.44(d,1H), 3.65(m,1H), 2.50(s,3H), 2.36(s,3H), 1.96(s,6H), 1.5-1.8(m,4H), 1.03(t,6H)ppm.

実施例 8

[6-ブロモ-5-メチル-3-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-3H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-b]ピリジン-7-イル)-(1-エチル-プロピル)-メチル-アミン]

乾燥 THF (1.5 ml) 中における [6-ブロモ-5-メチル-3-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-3H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-b]ピリジン-7-イル)-(1-エチル-プロピル)-アミン (50 mg, 0.12 mmol) の溶液に、ヘキサン中の 2.5 M n-BuLi (0.14 ml) を -78 °C で添加した。-78 °C で 10 分間攪拌した後、この温度でヨウ化メチル 0.5 ml を添加し、室温にまで高め、15 分、2 時間攪拌した。混合物を水で反応停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥および濃縮して、褐色の油 46 mg を得た。1:1 クロロホルム:ヘキサンを溶離剤として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによりこの残留物を精製して、表題化合物を金色の油として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.04(s,2H), 4.35(m,1H), 3.32(s,3H), 2.70(s,3H), 2.38(s,3H), 1.94(s,6H), 1.7-2.0(m,4H), 1.01(t,6H)ppm.

実施例 9

7-(1-エチル-プロポキシ)-5-メチル-3-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-3H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-b]ピリジン

アセトニトリル 4 ml 中における 4-(1-エチル-プロポキシ)-6-メチル-N2-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-ピリジン-2, 3-ジアミン (50 mg, 0.153 mmol) および亜硝酸ブチル (24 mg, 0.22

9 mmol) の混合物を、65℃に2時間加熱した。亜硝酸ブチル0.13 ml を追加し、得られた混合物を65℃に2時間加熱した。混合物を水で反応停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥および濃縮して、褐色の油58 mgを得た。ヘキサン中5%酢酸エチルを溶離剤として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによりこの油を精製して、46 mg (88%) の表題化合物を淡黄色の油として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.04(s,2H), 6.60(s,1H), 5.26(m,1H), 2.57(s,3H), 2.38(s,3H), 1.94(s,6H), 1.8-2.0(m, 4H), 1.07(t,6H) ppm.

実施例10

4-(1-エチルプロポキシ)-2,5-ジメチル-7-(2,4,6-トリメチルフェニル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン

乾燥THF中における3-ペンタノール(0.09 ml, 0.883 mmol)の溶液に、油中60%NaH(20 mg, 0.500 mmol)を添加し、5分間撹拌した。乾燥THF中における4-クロロ-2,5-ジメチル-7-(2,4,6-トリメチルフェニル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン(50 mg, 0.166 mmol)の溶液を反応混合物に添加し、得られた混合物を2時間加熱還流した。混合物を水で反応停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、分離、乾燥および濃縮乾固して、表題化合物を白色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 6.92(s,3H), 5.43(m,1H), 4.02(s,3H), 2.56(s,3H), 2.29(s,3H), 2.08(s,6H), 1.80(m,4H), 0.99(t,6H).

実施例11~14の表題化合物は、実施例10に記載したものと同様な方法で、4-クロロ-2-メチル-5-置換-7-(置換フェニル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジンまたは7-クロロ-5-メチル-1-置換-3-(置換フェニル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン、および適切なアルコールまたはチオール、および塩基から出発して製造された。

実施例11

(±)-2,5-ジメチル-4-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-

7-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 6.95(s,1H), 6.92(s,2H), 5.88(m,1H), 3.9-4.08(m,4H), 4.01(s,3H), 2.56(s,3H), 2.29(s,3H), 2.2-2.4(m,2H), 2.07(s,6H) ppm.

実施例 12

2, 5-ジメチル-4-(S)-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-

7-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 6.95(s,1H), 6.92(s,2H), 5.88(m,1H), 3.9-4.08(m,4H), 4.01(s,3H), 2.56(s,3H), 2.29(s,3H), 2.2-2.4(m,2H), 2.07(s,6H) ppm.

実施例 13

2, 5-ジメチル-4-(1-プロピルブトキシ)-7-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 6.93(s,2H), 6.92(s,1H), 5.58(m,1H), 4.02(s,3H), 2.56(s,3H), 2.29(s,3H), 2.09(s,6H), 1.6-1.8(m,4H), 1.4-1.6(m,4H), 0.96(t,6H) ppm.

実施例 14

4-sec-ブチルスルファニル-2, 5-ジメチル-7-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 6.97(s,1H), 6.94(s,2H), 4.34(m,1H), 4.13(s,3H), 2.63(s,3H), 2.30(s,3H), 2.07(s,6H), 1.7-1.9(m,2H), 1.48(d,3H), 1.09(t,3H) ppm.

実施例 15~18 の表題化合物は、下記の方法で製造された。

実施例 15~18 の方法

DMSO (2 ml) 中における、4-クロロ-2-メチル-5-置換-7-(置換フェニル)-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジンまたは7-ブロモ-1, 5-ジメチル-3-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-6-カルボン酸メチルエステル (1 mmol)、および適切なアミンの混合物を、130℃の油浴中で、すべての出発物質が消費されるまで加熱した。混合物を水で反応停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾

燥および濃縮乾固して、対応する4-アルキルアミノ-2-メチル-5-置換-7-(置換-フェニル)-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジンまたは7-アルキルアミノ-1, 5-ジメチル-3-(2, 4, 6-トリメチル-フェニル)-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-6-カルボン酸メチルエステル誘導体を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを精製に使用できる。

実施例 15

2, 5-ジメチル-7-(2, 4, 6-トリメチル-フェニル)-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-4-イル-(1-エチル-プロピル)-アミン

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ 6.91(s, 2H), 6.76(s, 1H), 4.61(d, 1H, NH), 4.33(m, 1H), 4.04(s, 3H), 2.49(s, 3H), 2.28(s, 3H), 2.09(s, 6H), 1.72(m, 2H), 1.60(m, 2H), 0.98(t, 6H) ppm.

実施例 16

ブチル-2, 5-ジメチル-7-(2, 4, 6-トリメチル-フェニル)-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-4-イル-エチル-アミン

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ 6.96(s, 1H), 6.92(s, 2H), 3.93(s, 3H), 3.44(q, 2H), 3.40(m, 2H), 2.57(s, 3H), 2.29(s, 3H), 2.09(s, 6H), 1.57(m, 2H), 1.30(m, 2H), 1.14(t, 3H), 0.88(t, 3H) ppm.

実施例 17

2, 5-ジメチル-4-チアゾリジン-3-イル-7-(2, 4, 6-トリメチル-フェニル)-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ 7.03(s, 1H), 6.92(s, 2H), 4.78(s, 2H), 4.02(s, 3H), 3.96(m, 2H), 3.18(m, 2H), 2.56(s, 3H), 2.29(s, 3H), 2.06(s, 6H) ppm.

実施例 18

7-(1-エチル-プロピルアミノ)-1, 5-ジメチル-3-(2, 4, 6-トリメチル-フェニル)-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-6-カルボン酸メチルエステル

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ 6.98(s, 1H), 6.93(s, 2H), 5.40(d, 1H), 3.97(s, 3H), 3.91(s, 3H), 3.35(m, 1H), 2.57(s, 3H), 2.30(s, 3H), 2.09(s, 6H), 1.52(m, 4H), 0.87(t, 6H) ppm.

実施例 19

7-(1-エチル-プロピルアミノ)-1, 5-ジメチル-3-(2, 4, 6-

トリメチルフェニル) - 1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-6-カルボン
酸

MeOH/水の1:1混合物中における7-(1-エチルプロピルアミノ)

-1, 5-ジメチル-3-(2, 4, 6-トリメチルフェニル) - 1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-6-カルボン酸メチルエステルおよびNaOHの混合物を、一夜加熱還流した。得られた混合物を2N HClでpH4~5に酸性化し、クロロホルムで抽出した。有機層を乾燥および濃縮して表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ 7.02(s,1H), 6.82(s,2H), 3.98(s,3H), 3.78(m,1H), 2.59(s,3H), 2.07(s,3H), 2.00(s,6H), 1.64(m,4H), 0.90(t,6H) ppm.

実施例20

[1, 5-ジメチル-3-(2, 4, 6-トリメチルフェニル) - 1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-7-イル] - (1-エチルプロピル) - アミン

7-(1-エチルプロピルアミノ) - 1, 5-ジメチル-3-(2, 4, 6-トリメチルフェニル) - 1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-6-カルボン酸の混合物を、150~160℃の油浴中で、すべての出発物質が消費されるまで加熱した。

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ 6.94(s,2H), 6.87(s,1H), 6.15(s,1H), 6.10(d,1H), 4.24(s,3H), 3.50(m,1H), 2.64(s,3H), 2.30(s,3H), 2.05(s,6H), 1.77(m,4H), 1.02(t,6H) ppm.

製造例A

4-(2, 4, 6-トリメチルフェニル) - 2H-ピラゾール-3-イルアミン

ベンゼン20ml中における3-オキソ-2-(2, 4, 6-トリメチルフェニル) - プロピオニトリル (2.300g, 12.3mmol)、水和ヒドラジン (0.93g) および氷酢酸 (1.55ml) の混合物を、4.5時間加熱還流した。反応混合物を室温に冷却し、水中18.5% HCl 50mlを添加した。ベンゼン層を分離し、18.5% HClで再抽出した。水層を合わせて水

酸化アンモニウムで中和し、室温で一晩攪拌した。沈殿が生じ、これをろ過して表題化合物 (0.256 g) を黄色固体として得た。ベンゼン層を濃縮し、クロロホルム中5%メタノールを溶離剤として用いてシリカゲルカラムにより精製して、さらに1.450gの表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ

7.24(s,1H), 6.95(s,2H), 4.75(brs,2H), 2.32(s,3H), 2.13(s,6H) ppm.

製造例B

5-メチル-4-(2,4,6-トリメチルフェニル)-2H-ピラゾール-3-イルアミン

製造例Aに記載したものと同様な方法で、3-オキソ-2-(2,4,6-トリメチルフェニル)-ブチロニトリルから出発して、表題化合物を白色固体として製造した。

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ 7.7(brs,1H), 6.96(s,2H), 2.32(s,3H), 2.13(s,3H),

2.06(s,6H) ppm.

製造例C

2,5-ジメチル-3-(2,4,6-トリメチルフェニル)-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オン

アセト酢酸メチル (0.38 ml) を、酢酸4 ml 中における5-メチル-4-(2,4,6-トリメチルフェニル)-2H-ピラゾール-3-イルアミン (641 mg, 2.98 mmol) の溶液に添加した。この反応混合物を一夜加熱還流した。混合物を濃縮乾固し、クロロホルム中5%メタノールを溶離剤として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより残留物を精製して、560 mg (65.5%) の表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR (DMSO-}d_6\text{)}$ δ 11.7(s,1H), 6.98(s,2H),

5.52(s,1H), 2.29(s,3H), 2.20(s,3H), 1.97(s,3H), 1.95(s,6H) ppm.

製造例D

5-メチル-3-(2,4,6-トリメチルフェニル)-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オン

アセト酢酸メチル (0.7 ml) を、酢酸 5 ml 中における 4-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-2H-ピラゾール-3-イルアミン (1.120 g, 5.57 mmol) の溶液に添加し、得られた混合物を 2 日間加熱還流した。反応混合物が冷却すると白色固体が生じた。エタノール (6 ml) を添加し、室温

で一晩攪拌し、ろ過して白色固体を得た。これをエタノールから再結晶して、673 mg (45.2%) の表題化合物を白色結晶として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ

11.9(s,1H), 7.7(s,1H), 6.95(s,2H), 5.55(s,1H), 2.25(s,3H), 2.20(s,3H), 2.0(s,6H) ppm.

製造例 E

7-クロロ-5-メチル-3-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン

POCl₃ 9 ml 中における 5-メチル-3-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-4H-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-7-オン (590 mg, 2.2 mmol) の懸濁液をジエチルアニリン (0.7 ml) で処理し、得られた混合物を 15 時間、還流下に攪拌した。反応混合物を濃縮乾固した。残留物を氷水で処理し、20 分間攪拌し、次いでクロロホルムで抽出した。有機層を乾燥および濃縮すると橙色の油が得られ、これは放置すると結晶化した。クロロホルムを溶離剤として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによりこの物質を精製して、590 mg (94%) の表題化合物を黄色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.08(s,1H), 6.98(s,2H), 6.86(s,1H),

2.56(s,3H), 2.33(s,3H), 2.09(s,6H) ppm.

製造例 F

7-クロロ-2, 5-ジメチル-3-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン

製造例 E に記載したものと同様な方法で、2, 5-ジメチル-3-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-4H-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-7-オンから出発して、表題化合物を油として製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 6.98(s,2H), 6.77(s,1H), 2.51(s,3H),
2.33(s,3H), 2.31(s,3H), 1.99(s,6H) ppm.

製造例G

2, 5-ジメチル-7-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-5H-ピロロ
[3, 2-d]ピリミジン-4-オール

酢酸 (0.01 ml) 中における3-アミノ-1-メチル-4-(2, 4, 6

トリメチルフェニル)-1H-ピロール-2-カルボニトリル (0.4 mmol) および無水酢酸 (0.043 ml) の混合物を、すべての出発物質が消費されるまで加熱還流した。反応混合物を濃縮乾固した。残留物を水で反応停止し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出液をブラインで洗浄し、濃縮乾固した。残留物を85%リン酸0.5 mlに懸濁し、130℃に1時間加熱した。混合物を冷却し、氷水に注入し、固体が生じるまで攪拌した。この固体をろ過して2, 5-ジメチル-7-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-5H-ピロロ [3, 2-d]ピリミジン-4-オールを得た。仕上げ処理のための別法は抽出法によるものである。上記の氷水をクロロホルムで抽出した。有機層を乾燥および濃縮乾固して、目的生成物を得た。

$^1\text{H NMR}$ δ (CDCl_3) 6.92(s,2H), 6.88(s,1H), 4.14(s,3H), 2.43(s,3H), 2.29(s,3H),
2.09(s,6H).

下記の化合物を同様な方法で製造できる。

2, 5-ジメチル-7-(2, 6-ジメチル-4-クロロフェニル)-5H-
ピロロ [3, 2-d]ピリミジン-4-オール

2, 5-ジメチル-7-(2, 6-ジメチル-4-ブロモフェニル)-5H-
ピロロ [3, 2-d]ピリミジン-4-オール

2-メチル-7-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-5H-ピロロ [3,
2-d]ピリミジン-4-オール

2-メチル-7-(2, 6-ジメチル-4-クロロフェニル)-5H-ピロ
ロ [3, 2-d]ピリミジン-4-オール

2-メチル-7-(2, 6-ジメチル-4-ブロモフェニル)-5H-ピロ

ロ [3, 2-d] ピリミジン-4-オール

2-メチル-7-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-4-オール

製造例H

4-クロロ-2, 5-ジメチル-7-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン

POCl₃ (1.3 ml) 中における 2, 5-ジメチル-7-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-4-オール (1 mmol) の混合物を、すべての出発物質が消費されるまで (1~3 時間) 加熱還流した。混合物を濃縮乾固した。残留物を氷水に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥および濃縮乾固して表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.18(s,1H), 6.95(s,2H), 4.16(s,3H), 2.69(s,3H), 2.31(s,3H), 2.05(s,6H) ppm.

製造例I

7-アミノ-1, 5-ジメチル-3-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-6-カルボン酸メチルエステル

1, 2-ジクロロメタン中における 3-アミノ-1-メチル-4-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-1H-ピロール-2-カルボニトリル (2 mmol)、アセト酢酸メチル (4 mmol) および SnCl₄ (4 mmol) の混合物を、すべての出発物質が消費されるまで約 6 時間加熱還流した。混合物をアセトンで反応停止し、飽和 NaHCO₃ で塩基性にし、次いでセライト (Celite, 登録商標) でろ過した。ろ液を濃縮乾固した。残留物を水で反応停止し、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層をブラインで洗浄し、乾燥および濃縮乾固して、7-アミノ-1, 5-ジメチル-3-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-6-カルボン酸メチルエステルを得た。生成物を摩砕処理により精製できる。

¹H NMR (CDCl₃) δ 6.91(s,2H), 6.85(s,1H), 6.28(brs,2H), 4.10(s,3H), 3.89(s,3H), 2.62(s,3H), 2.28(s,3H), 2.09(s,6H) ppm.

製造例 J

7-ブロモ-1, 5-ジメチル-3-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-
1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-6-カルボン酸メチルエステル

アセトニトリル中における7-アミノ-1, 5-ジメチル-3-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-6-カルボン酸メチルエステル (1 mmol)、亜硝酸n-ブチル (BuONO) (1.5 mmol) およびCuBr₂の混合物を、すべての出発物質が消費されるまで6

0~70℃に加熱した。混合物を水で反応停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥および濃縮乾固して、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.00(s,2H), 4.45(s,3H), 4.03(s,3H), 2.51(s,3H),
2.34(s,3H), 2.12(s,6H) ppm.

2, 7-ジブロモ-1, 5-ジメチル-3-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-6-カルボン酸メチルエステルも副成分として生成した。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No.

PCT/IB 97/00922

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 C07D487/04 C07D471/04 A61K31/505 A61K31/435 //(C07D487/04,239:00,231:00),(C07D471/04,249:00,221:00), (C07D487/04,239:00,209:00)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 C07D A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 95 33750 A (PFIZER) 14 December 1995 see claims 1,13	1,16
P,X	WO 96 35689 A (NEUROGEN) 14 November 1996 see page 3, line 18 - line 25; claim 1; examples IE,II,IO	1,16,22
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "A" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
27 October 1997		04.11.97
Name and mailing address of the ISA, European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 6250 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Alfaro Faus, I

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In international application No.

PCT/IB 97/00922

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Remark: Although claim(s) 17 and 18
is(are) directed to a method of treatment of the human/animal
body, the search has been carried out and based on the alleged
effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such
an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all
searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment
of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report
covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is
restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No
PCT/IB 97/00922

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9533750 A	14-12-95	AU 2453095 A	04-01-96
		BR 9502708 A	30-04-96
		EP 0764166 A	26-03-97
		FI 964894 A	05-12-96
		HU 75774 A	28-05-97
		NO 965237 A	06-02-97
WO 9635689 A	14-11-96	US 5644057 A	01-07-97
		AU 5679096 A	29-11-96
		CA 2194756 A	14-11-96
		EP 0770000 A	02-05-97

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 3/00		A 6 1 K 31/00	6 0 3
3/04			6 0 3 K
3/08			6 0 3 M
5/42			6 0 6 J
5/24			6 0 6
13/02			6 1 3 A
15/08			6 1 5 F
19/10			6 1 9 E
21/02			6 2 1 B
25/22			6 2 6 K
25/24			6 2 6 L
25/20			6 2 6 H
25/04			6 2 6
25/28			6 2 6 N
25/16			6 2 6 F
25/30			6 2 6 P
25/08			6 2 6 B
29/00			6 2 9
31/18			6 3 1 M
35/00			6 3 5
37/04			6 3 7 C
43/00			6 4 3 D
A 6 1 K 31/437		31/435	6 0 5
31/519		31/505	6 0 6
C 0 7 D 471/04	1 0 4	C 0 7 D 471/04	1 0 4 Z
			1 0 4 H
487/04	1 4 0	487/04	1 4 0
	1 4 2		1 4 2
	1 4 5		1 4 5
(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, L U, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, KE, LS, MW, S D, SZ, UG, ZW), UA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, F I, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, N O, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU			